ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХОЛОДНАЯ

Анастасия Николаевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ОПИАТОВ НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ТРАНСЛОКАЦИЮ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

14.01.09 – Инфекционные болезни

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лиознов Дмитрий Анатольевич,
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1. Бактериальная транслокация – биологическое значение в генезе хронического системного воспаления 14
1.2. Роль бактериальной транслокации в патогенезе ВИЧ-инфекции. 20
1.3. Употребление опиатов как потенциальный фактор повреждения кишечного барьера у больных ВИЧ-инфекцией 27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33
2.1. Дизайн исследования 33
2.2. Лабораторные методы 35
2.3. Оценка степени фиброза печени 36
2.4. Статистический анализ 37
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ОПИАТЫ 40
3.1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты 40
3.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов контрольной группы 47
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ОПИАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ .. 48
4.1. Влияние употребления опиатов на концентрацию растворимого рецептора CD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания 49
4.2. Влияние частоты употребления опиатов на концентрацию растворимого рецептора CD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией 54
4.3. Влияние инфицированности вирусами гепатитов B, C и степени фиброза печени на связь между характером употребления опиатов и концентрацией растворимого рецептора CD14 в плазме крови 55

4.4. Спектр бактериальных метаболитов в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией активных потребителей опиатов 57
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ОПИАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 59
5.1. Влияние употребления опиатов на концентрацию интерлейкина-6 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания 59
5.2. Влияние частоты употребления опиатов на концентрацию интерлейкина-6 в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией 64
5.3. Влияние инфицированности вирусами гепатитов В, С и степени фиброза печени на связь между характером употребления опиатов и концентрацией интерлейкина-6 в плазме крови 65
5.4. Влияние употребления опиатов на концентрацию Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания 66
5.5. Влияние частоты употребления опиатов на концентрацию Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией 72
5.6. Влияние инфицированности вирусами гепатитов В, С и степени фиброза печени на связь между характером употребления опиатов и концентрацией Д-димера в плазме крови 72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 75
ВЫВОДЫ 88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 95
ПРИЛОЖЕНИЕ 117
Приложение А. Расчётная концентрация бактериальных клеток, метаболиты которых определены в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии 117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации сохраняется рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. На конец 2018 года по данным Роспотребнадзора зарегистрировано более 1,3 млн человек, инфицированных ВИЧ [1, 2]. Благодаря современной антиретровирусной терапии выживаемость больных значительно повысилась, что ведёт к постепенному старению популяции ВИЧ-инфицированных. Как следствие возросла актуальность сопутствующей патологии у этих больных: соматических заболеваний, хронических инфекций и интоксикаций.

Употребление опиатов больными ВИЧ-инфекцией не только остаётся важным эпидемиологическим фактором распространения заболевания, но также способствует прогрессии инфекционного процесса. До 25% больных опиатной зависимостью инфицированы ВИЧ [3]. В клиническом плане ВИЧ-позитивные пациенты, систематически употребляющие опиаты, остаются одной из самых «сложных» групп. Высокая частота развития сопутствующих заболеваний в сочетании с низкой приверженностью лечению определяют неблагоприятное течение и исходы ВИЧ-инфекции у этих больных. В свою очередь подходы, направленные на улучшение контроля заболевания в данной группе, разработаны недостаточно. Выявление ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости у одного пациента чаще воспринимается клиницистами как сочетание нозологических форм, объединённых эпидемиологическим и социальным факторами, нежели в качестве коморбидного состояния, имеющего взаимоотягощающие патогенетические механизмы. В результате больному оказывают наркологическую и психолого-социальную помощь, прочая же терапевтическая тактика остаётся идентичной. Изучение общности патогенетических звеньев и взаимного влияния ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости расширяет представление о коморбидном течении этих заболеваний и способствует совершенствованию терапии.

Современный этап изучения патогенеза ВИЧ-инфекции во многом сосредоточен вокруг понятия о патологической иммунной активации (ИА). Установлено, что у людей, инфицированных ВИЧ, персистирующая гиперактивация иммунной системы является движущей силой прогрессии заболевания, а также хронического системного воспалительного процесса [4–9]. Основой развития и поддержания патологической ИА в патогенезе ВИЧ-инфекции признано усиление транслокации бактериальных метаболитов и структурных компонентов из кишечника в кровоток в результате специфического повреждения кишечного барьера вирусом иммунодефицита человека [10–14]. Патологическая ИА может сохраняться даже на фоне вирусологически успешной антиретровирусной терапии (АРВТ) в виду того, что барьерные свойства кишечной стенки, несмотря на подавление вирусной репликации, полностью не восстанавливаются [15–17].

Следствием поддержания повышенной активности иммунной системы и обусловленного ей хронического системного воспаления у таких больных становится развитие соматической патологии, ассоциированной с эндотелиальной дисфункцией (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических и нейрокогнитивных расстройств и др.), и несвязанных с синдромом приобретённого иммунодефицита (СПИД) онкологических процессов [18–20]. В настоящее время эти заболевания не только преобладают в структуре смертности ВИЧ-инфицированных, длительно получающих АРВТ, но и развиваются у них в возрасте более раннем по сравнению с общей популяцией [21–23]. В части случаев патологическая ИА ведёт, кроме того, к иммунологической неэффективности лечения [24–26]. Всё это объясняет, почему лабораторные биомаркеры, характеризующие бактериальную транслокацию, ИА и системный воспалительный ответ, показывают высокую прогностическую значимость в отношении исходов заболевания у больных ВИЧ-инфекцией [27–34].

В тоже время недостаточная эффективность подходов, направленных на предотвращение повреждения и восстановление кишечного барьера, определяет то, что заболеваемость и смертность людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в том числе

на фоне подавленной репликации вируса, по-прежнему выше, чем в популяции в целом [21].

Одним из мало изученных эффектов воздействия экзогенных опиатов на организм является их участие в нарушении кишечного гомеостаза. В основном описаны клинические проявления диспепсических расстройств, ассоциированные с применением медицинских опиатов [35–37]. Рассмотрение же коморбидного течения ВИЧ-инфекции и наркомании с позиции влияния опиатов на бактериальную транслокацию, сопряженную с ней ИА и развитие хронического системного воспаления, представляется чрезвычайно актуальным для расширения понимания механизмов формирования неблагоприятных исходов в данной группе больных и поиска новых подходов к их прогнозированию.

Степень разработанности темы исследования

Отягощающее влияние употребления опиатов на течение и исходы ВИЧ-инфекции подтверждено многими крупными эпидемиологическими и клиническими исследованиями [38–42]. Тем не менее, данных о причинах, лежащих в основе этого феномена недостаточно. В фокусе внимания исследователей преимущественно влияние аддикции на приверженность лечению, что, несомненно, определяет течение заболевания, а также вопросы стигматизации и социальной дезадаптации наркопотребителей [42–44]. Представления о патофизиологических механизмах влияния хронического употребления опиатов на естественное течение ВИЧ-инфекции ограничены. Наиболее сложными для комплексного понимания остаются так называемые «патогенетические перекрёсты» ВИЧ-инфекции и употребления опиатов в области иммунной регуляции.

При изучении воздействия различных экзогенных опиатов на организм человека показаны как иммуносупрессивные [45–49], так и иммуностимулирующие эффекты [50–52] в зависимости от конкретного вещества и режима применения. У больных ВИЧ-инфекцией подробно изучена в основном иммуносупрессия, связанная с активацией опиоидных рецепторов в центральной

нервной системе, а также рецепторов, экспрессируемых лимфоцитами и макрофагами периферической крови [40, 53].

Однако в последние годы показано, что опиаты могут вносить вклад также в формирование хронического системного воспалительного ответа [54]. У ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов этот механизм мало изучен, несмотря на доказанную ведущую роль хронического системного воспаления в генезе широкого спектра вторичной неинфекционной патологии при ВИЧ-инфекции. В том числе, практически отсутствуют сведения о влиянии употребления нелегальных опиатов на бактериальную транслокацию из кишечника, определяющую развитие хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией.

В целом известно, что воздействие экзогенных опиатов на рецепторы иммунных клеток в составе кишечной стенки и клеток энтеральной нервной системы лежит в основе местных воспалительных изменений, нарушений моторики и изменений таксономического и метаболического профиля микробиоты [55–57]. В свою очередь, именно эти факторы, способствуют повышению проницаемости интестинального барьера.

Непосредственно эффект усиления бактериальной транслокации из кишечника описан для некоторых веществ из группы опиатов, однако данные получены преимущественно на животных и экспериментальных моделях, число исследований с участием человека лимитировано [58–60].

Наименее изучена роль опиатов, как фактора, дополнительно усиливающего транслокацию бактериальных продуктов, в механизме иммунной активации и формирования хронического системного воспаления при ВИЧ-инфекции. Единственная работа, в которой авторы целенаправленно изучили взаимное патогенетическое действие, проведена на модели ВИЧ-инфекции у грызунов [61]. В данном исследовании морфин усиливал индуцированное ВИЧ повреждение кишечного барьера, повышая бактериальную транслокацию, и приводил к устойчивой иммунной активации и системному воспалению, оцениваемому по

увеличению концентраций провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)).

Следует особо отметить, что биомаркёры бактериальной транслокации (липополисахарид (ЛПС), растворимый рецептор CD14 (sCD14), 16S рибосомальная РНК (16S рРНК) и пр.) оказались эффективными предикторами прогрессирования заболевания, смертности, а также ответа на антиретровирусную терапию у больных ВИЧ-инфекцией [27, 29, 32, 62]. Более сильная связь концентрации с клиническими исходами установлена в ряде работ для sCD14 [29, 63], характеризующего индуцированную эндотоксином активацию моноцитов. Также показано, что повышенное содержание основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ФНО-альфа) и маркеров активации коагуляции (Д-димер, фибриноген) в сыворотке крови ассоциировано с развитием соматической патологии и риском летальных исходов как в популяции в целом, так и у больных ВИЧ-инфекцией [30, 64]. В отношении ассоциированных с ВИЧ неинфекционных заболеваний ведущая прогностическая роль принадлежит повышению концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме [28, 31, 33, 34].

Цель исследования

Оценить связь между употреблением опиатов и показателями бактериальной транслокации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию растворимого рецептора CD14 (sCD14) в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания.
2. Определить концентрацию интерлейкина-6 и Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания.
3. Сопоставить показатели бактериальной транслокации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с учётом употребления опиатов.
4. Провести пилотную оценку спектра бактериальных метаболитов в плазме у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что на фоне систематического употребления опиатов у больных ВИЧ-инфекцией более выражена бактериальная транслокация по сравнению с пациентами в ремиссии опиатной зависимости, а также с больными, ранее опиаты не употреблявшими.

Получены новые данные, доказывающие непосредственное влияние опиатов на усиление бактериальной транслокации у ВИЧ-инфицированных наркопотребителей.

Впервые подтверждён хронический характер повышенной интенсивности системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, а также пациентов, находящихся в длительной ремиссии наркомании (1,5–4,6 лет).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты исследования раскрывают новые патогенетические аспекты коморбидного течения ВИЧ-инфекции и зависимости от опиатов:

- выявленное усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией на фоне систематического употребления опиатов подтверждает экспериментальные данные о специфическом повреждении опиатами кишечного барьера;
- полученные результаты расширяют представления о влияние употребления опиатов на процессы липополисахарид-опосредованной активации моноцитов у больных ВИЧ-инфекцией;
- установленная повышенная интенсивность хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с зависимостью от опиатов, по сравнению с ВИЧ-позитивными пациентами, не имевшими опыта систематического употребления наркотиков, вносит вклад в развитие теории о патологической иммунной активации.

Усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией под влиянием систематического употребления опиатов, определяет необходимость включения в терапевтическую тактику ведения этих пациентов методов

медикаментозной и немедикаментозной коррекции, направленных на восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника, улучшение его моторики и устранение дисбиоза, а также снижение гиперэндотоксинемии на фоне лечения наркомании.

Более выраженное хроническое системное воспаление у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, обосновывает приоритетность раннего назначения АРВТ этим пациентам.

Кроме того, результаты исследования обосновывают оптимизацию существующих алгоритмов мониторирования течения ВИЧ-инфекции у потребителей опиатов посредством оценки интенсивности бактериальной транслокации и хронического системного воспаления. Полученные данные позволили ввести в практику курации больных ВИЧ-инфекцией определение концентраций растворимого CD14, интерлейкина-6 и Д-димера в плазме крови с учётом статуса употребления опиатов.

Выдвинутые научные положения формируют вектор для разработки новых терапевтических стратегий курации больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, направленных на звенья патогенетической цепочки: бактериальную транслокацию, активацию иммунной системы и системное воспаление.

На основании полученных результатов, при проведении последующих исследований, касающихся патогенетических механизмов бактериальной транслокации, иммунной активации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией целесообразно учитывать факт наркопотребления участниками.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования включает следующие методы: общенаучные (анализ, синтез и индукция), частные научные (описание, измерение, сравнение), а также диалектический метод.

Объект исследования – больные ВИЧ-инфекцией.

Предмет исследования: клинико-патогенетические аспекты влияния употребления опиатов на бактериальную транслокацию из кишечника и сопутствующее хроническое системное воспаление.

Методы исследования: клинический (физикальный), лабораторные (иммуноферментный, биохимический, молекулярно-биологический, и др.) и инструментальные; использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных ВИЧ-инфекцией на фоне употребления опиатов, более выражена липополисахарид-индуцированная моноцитарная активация, свидетельствующая о повышенной интенсивности бактериальной транслокации, по сравнению с пациентами, опиаты не употребляющими. Употребление опиатов имеет самостоятельное патогенетическое значение в усилении бактериальной транслокации.
2. У больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, более выражен системный воспалительный ответ, отражающий персистирующее воспаление, по сравнению с пациентами, не употребляющими опиаты.
3. При продолжительной ремиссии опиатной зависимости (1,5–4,6 года) у больных ВИЧ-инфекцией сохраняется повышенная активность хронического системного воспаления по сравнению с пациентами, не употреблявшими опиаты ранее.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается использованием в качестве теоретической и методологической базы диссертации фундаментальных исследований отечественных и зарубежных авторов по физиологии иммунной регуляции, патогенезу ВИЧ-инфекции и патофизиологии опиатной зависимости; применением информативных адекватных поставленным задачам методик исследования; применением современных методов сбора и обработки исходной информации; репрезентативным объемом выборки

обследованных лиц (обследован 351 пациент, выделена группа сравнения 44 человека); обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики; внутренней непротиворечивостью результатов исследования, принципиальной согласованностью данных по отдельным разделам с результатами предыдущих исследований в смежных областях.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на X Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 26–28 февраля 2018 г.), VI Международной конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва, 18–20 апреля 2018 г.), III Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 4–5 октября 2018 г.), V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» - (Сочи 30 октября–2 ноября 2018 г.), Международном конгрессе по лекарственной терапии ВИЧ-инфекции (Глазго, Великобритания 28–31 октября 2018 г.), заседании Проблемной комиссии «Инфекционные болезни и коморбидные состояния» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2018 г.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В эпоху эффективной антиретровирусной терапии наблюдается рост и постепенное старение популяции людей, живущих с ВИЧ [65–67]. Заболеваемость и смертность в этой когорте до сих пор превышает таковые в общей популяции [21], что указывает на наличие дополнительных механизмов, ухудшающих прогноз даже у пациентов с подавленной вирусной репликацией. В структуре смертности ВИЧ-инфицированных людей в регионах с высокой доступностью АРВТ преобладают заболевания, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция (ишемическая болезнь сердца, острые нарушения мозгового кровообращения, деменция) и онкопатология, традиционно не связываемая с ВИЧ-инфекцией [18–20, 66, 68]. Таким образом, структура смертности этих больных соответствует таковой в общей популяции этих стран, за исключением того, что у людей, живущих с ВИЧ, вышеуказанные заболевания развиваются в более молодом возрасте (в среднем на 10 лет раньше) [21, 22, 23].

Согласно современным представлениям, в основе данных заболеваний лежит патологическая иммунная активация и сопутствующее ей хроническое системное воспаление (ХСВ) [69–71]. Это соотносится с результатами, многочисленных исследований, показавших, что у большинства пациентов, несмотря на успешную АРВТ, показатели активации иммунной системы не снижаются до уровня здоровых лиц [10, 15, 16, 72].

Первоначально у больных ВИЧ-инфекцией активация иммунной системы, проявляющаяся, в том числе, ускоренными темпами созревания CD4-лимфоцитов, долгое время рассматривали как своеобразный адаптивный ответ организма. Но уже в 1988 году M.S. Asher и H.W. Sheppard [73] выдвинули гипотезу о решающей роли хронической активации иммунной системы в патогенезе СПИДа и развитии ХСВ у больных ВИЧ-инфекцией. В соответствии с этой гипотезой, гибель CD4-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции является результатом не столько цитолитического действия возбудителя (репликации в них вируса), сколько непосредственно активации клеток – т.е. постоянного пребывания в

функционально-активном состоянии. Однако механизмы, лежащие в основе наблюдаемой у ЛЖВ активации иммунной системы, длительное время оставались не ясными. Существенный вклад в понимание данных процессов внесла гипотеза, о том, что массивное поступление эндотоксина – липополисахарида стенки грамотрицательных бактерий – в кровоток в результате бактериальной транслокации из кишечника ассоциировано с последующим каскадом воспалительных реакций, которые и составляют суть гиперактивации иммунной системы в течение ВИЧ-инфекции [10, 74].

Впоследствии достоверность этого предположения была многократно подтверждена, и в результате концепция бактериальной транслокации является одним из основных феноменов в патогенезе ВИЧ-инфекции.

1.1. Бактериальная транслокация – биологическое значение в генезе хронического системного воспаления

В наиболее общем определении, бактериальная транслокация – это эволюционно сложившийся механизм взаимодействия хозяина и микробиоты, регулируемый свойствами микроорганизмов с одной стороны и защитными системами хозяина с другой [75].

Максимальное биоразнообразие микробиоты, населяющей организм человека представлено в пищеварительном тракте (75–78% всех симбионтов), что делает его основным источником транслокации во внутреннюю среду [76, 77]. Трансмуральная миграция кишечных бактерий в кровоток привлекла внимание исследователей в начале 20 века. Уже в 1922 году было сформулировано понятие «физиологической бактериемии», подразумевавшее, что бактериальная транслокация представляет не только патогенетическое звено инфекционного процесса, но наблюдается и в естественных условиях микробного заселения мукозных поверхностей желудочно-кишечного и других трактов новорожденных [75].

Новые более существенные возможности изучения взаимодействия организма хозяина с микроорганизмами или их комбинациями появились с развитием гнотобиологии в конце 50-х годов прошлого столетия [78], позволившей получить различные категории микробиологически контролируемых животных, в том числе полностью безмикробных – гнотобионтов.

Принципиально важным в формировании современного понятия бактериальной транслокации стало открытие Toll-опосредованных механизмов активации врождённого иммунитета. Родоначальником данного направления всемирно признан И.И. Мечников, ещё в 1883 году показавший возможность активации системы лейкоцитов бактериальными агентами и обнаруживший клетки, обладающие фагоцитирующей способностью [79]. Однако более 100 лет прошло прежде, чем в 1998 году был открыт первый Toll-подобный рецептор, индуцирующий экспрессию генов провоспалительного иммунного ответа вследствие стимуляции эндотоксином, позже получивший порядковый номер 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) [80]. В настоящее время открыто более 10 Toll-подобных рецепторов человека, экспрессируемых преимущественно клетками системы мононуклеарных фагоцитов, ответственных за распознание стандартных молекулярных структур – микроб-ассоциированных молекулярных паттернов (microbe associated molecular patterns, MAMPs), специфичных для микроорганизмов, не только патогенных, но и симбионтных. При адекватном функционировании моноцитарно-макрофагальной системы данный иммунный ответ приводит к активации эффекторных механизмов и уничтожению патогенного агента. При избыточном или недостаточном – к дисбалансу иммунной системы с возможным развитием неконтролируемого воспаления, сепсиса и пр. [81, 82]. Помимо ЛПС в качестве MAMPs выступают гликопротеины, содержащие остатки маннозы, некоторые виды нуклеиновых кислот, пептиды (флагеллин, белок бактериального жгутика, бактериальные пептидогликаны), липотейхоевые кислоты, липопротеины и другие продукты бактериального происхождения.

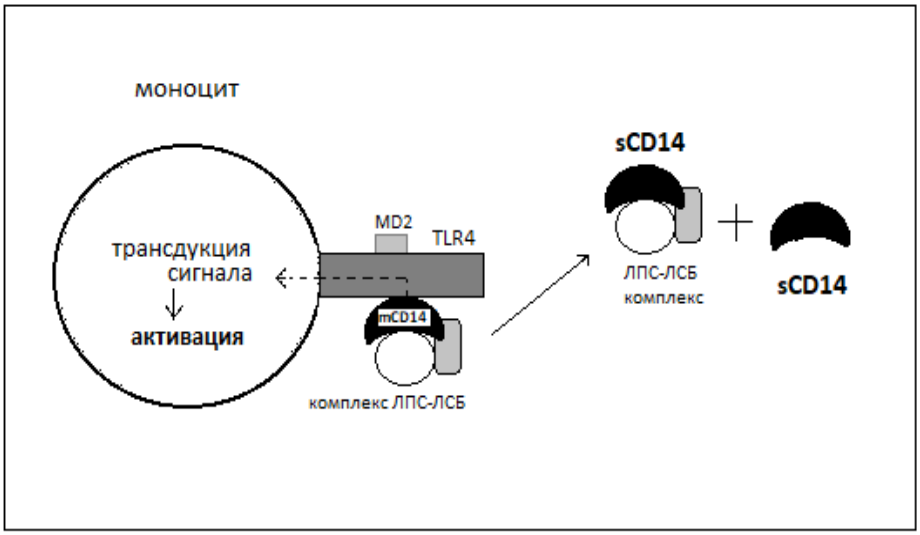
Открытие данного механизма предопределило расширение определения бактериальной транслокации от бактериемии – к поступлению во внутреннюю среду разнообразных бактериальных продуктов, которые могут взаимодействовать с Toll-подобными и другими рецепторами опознавания паттерна, индуцируя активацию врождённого иммунитета [83].

Сегодня помимо ЛПС к широко используемым лабораторным маркёрам бактериальной транслокации относят: 16S рРНК – один из основных типов РНК, образующих основу рибосомы прокариот; растворимый рецептор CD14, речь о котором пойдёт ниже, а также ЛПС-связывающий белок и IgG к Re-гликолипиду [84–86].

Путь ЛПС-опосредованной моноцитарной активации является одним из наиболее изученных механизмов реализации биологического эффекта взаимодействия микро- и макроорганизма. Toll-подобный рецептор 4 типа моноцита содержит в качестве одного из доменов белок CD14, поэтому обозначается также как CD14/TLR4. Связывание эндотоксина с CD14/TLR4 посредством внутриклеточных сигнальных путей запускает синтез моноцитом провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1β, ФНО-α, и, кроме того, ведёт к высвобождению растворимого белка CD14 [10, 74, 87]. Таким образом, уровень sCD14 свидетельствует не только о количестве поступившего липополисахарида, но отражает также выраженность ЛПС-индуцированной моноцитарной активации. Схема процесса образования sCD14 изображена на Рисунке 1.

ЛПС также может индуцировать экспрессию на моноцитах белка CD142 [74]. Поскольку CD142 запускает каскад коагуляции, а его экспрессия коррелирует с уровнями Д-димера, было установлено, что бактериальная транслокация вносит прямой вклад в развитие коагулопатии [89, 90]. В целом инициируемый эндотоксином каскад воспалительных реакций может сопровождаться персистирующим системным воспалительным процессом с активацией эффекторных клеток и формированием характерного для воспаления

цитокинового профиля, что определяет его высокую патофизиологическую значимость [91].



ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок

Рисунок 1 – Схема процесса образования sCD14 (Ramana K., 2014 с изменениями [88])

Так как молекулярные микробные паттерны инициируют рецепторно-сигнальные и каскадные реакции, вектор и результат которых определяются перекрестным взаимодействием генома и микробиома хозяина, становится ясно, что, целесообразно рассматривать и формировать критерии физиологического и патологического характера бактериальной транслокации по принципу оценки его роли в адаптационно-гомеостатической реактивности хозяина. То есть, ведёт ли данный уровень транслокации к повышенной активации иммунной системы, и будет ли эта активация ассоциирована с развитием хронического системного воспаления.

В настоящий момент исследования в разных областях медицинской науки имеют тенденцию к сближению в свете развиваемой теории иммунной активации, как общего звена в патогенезе множества заболеваний (включая сердечно-сосудистые, метаболические, нейрокогнитивные, онкологические и др.). Тесно

сопряженное с иммунной активацией понятие хронического системного воспаления получает собственные очертания, дифференцируясь от синдрома острого системного воспалительного ответа [91]. В соответствии с современными представлениями именно хроническое системное воспаление рассматривается как основной патогенетический фактор, способствующий развитию эндотелиальной дисфункции и ассоциированной с ней органной патологии, относимой преимущественно к болезням «пожилого возраста» [20, 92–94].

Как типовой патологический процесс хроническое системное воспаление характеризуется следующими патогенетическими феноменами: системной воспалительной реакцией, микротромбообразованием, стресс-реакцией нейроэндокринной системы и вторичными органными повреждениями [91, 95].

В основе как острого, так и хронического системного воспаления лежит единый патогенетический механизм – системная альтерация, приводящая к генерализации базовых механизмов воспалительного процесса, т.е. активацию путей, предназначенных для реализации внутри очага воспаления, но не за его пределами [91, 95]. В качестве иллюстрации можно привести ИЛ-6 зависимый механизм: преходящая местная экспрессия в тканях провоспалительного цитокина ИЛ-6 различными клетками путем стимуляции острофазового иммунного ответа и гемопоэза призвана защищать организм от инфекционных агентов и повреждений; в норме после восстановления тканевого гомеостаза синтез цитокина прекращается. В свою очередь дисрегулированная непрерывная клеточная продукция ИЛ-6 играет одну из ключевых ролей в запуске хронического системного воспалительного ответа [30, 64].

Таким образом, повышенное поступление бактериальных продуктов во внутреннюю среду организма вследствие усиления бактериальной транслокации – один из триггеров хронического системного воспаления, приводящий к системной альтерации посредством гиперактивации иммунного ответа через Toll-опосредованные механизмы.

Помимо бактериальной транслокации изучают различные механизмы активации иммунной системы, но, как правило, общим условием развития ХСВ является продолжительное воздействие повреждающего фактора [91].

Важно, что при ХСВ происходит формирование относительного компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора, системной воспалительной реакцией и механизмами подавления воспаления, что отличает его от острого системного воспалительного ответа [91, 95].

Однако совокупность механизмов ограничения и подавления воспаления, которая, препятствует развитию системной воспалительной реакции, сегодня всё ещё рассматривается в основном в одностороннем ракурсе защитных свойств макроорганизма.

Тем не менее, еще в 1999 году отечественными учёными Н.В. Белобородовой и Г.А. Осиповым была сформулирована концепция гомеостаза малых молекул микробного происхождения, основанная на логических представлениях о целесообразности и необходимости формирования в онтогенезе системы сигнальных молекул для обмена информацией между микроорганизмами и клетками хозяина [96]. Она постулирует постоянное присутствие в крови различных молекул микробного происхождения, часть которых активирует клетки хозяина, а часть, напротив, обладает ингибирующими свойствами. Предположение о наличии ингибиторов воспаления микробного происхождения выглядит естественно, с учетом необходимости поддержания иммунологического гомеостаза в условиях постоянного поступления бактерий и их компонентов во внутреннюю среду организма. В исследованиях in vitro показана способность бактериальных компонентов подавлять иммунную активацию [97]. Уже тогда были опубликованы работы, в которых в очаге воспаления обнаружены не только отдельные патогены, но и компоненты нормобиоты кишечника, что может свидетельствовать об их противовоспалительном потенциале [98].

Однако общая тенденция рассмотрения инфекционного процесса как комплексного нарушения микроэкологического статуса и иммунного

реагирования сформировалась только за последние 10 лет с появлением метагеномных технологий и новых методических возможностей молекулярной генетики, иммунологии и спектрометрии. Подробное изучение противовоспалительного потенциала продуктов жизнедеятельности симбионтов только начинается, но уже дало определённые результаты [99–101].

Таким образом, могут быть сформулированы следующие тезисы относительно актуальных методологических подходов к изучению бактериальной транслокации:

- изучение условий развития неадаптивной транслокации (служащей активации иммунной системы и формированию системной воспалительной реакции);
- определение не только количественных характеристик, но расширение спектра выявляемых бактериальных метаболитов в крови, установление их принадлежности тем или иным бактериальным видам, поиск корреляций с цитокиновым профилем – для понимания распределения ролей в микробиоценозах человеческого организма.

1.2. Роль бактериальной транслокации в патогенезе ВИЧ-инфекции

Бактериальная транслокация, хотя и изучалась активно в других областях, в контексте ВИЧ-инфекции впервые была описана в 2006 году J. Brenchley с коллегами [10]. На основании того, что связывание ЛПС с CD14/TLR4-рецепторами моноцитов приводит к поступлению в кровь sCD14 и провоспалительных цитокинов, выявленная корреляция уровня плазменного эндотоксина с маркерами активации Т-клеток позволила им сделать предположение о том, что и активация Т-клеток у больных ВИЧ-инфекцией также является результатом ЛПС-опосредованной стимуляции моноцитов.

Первоначально внимание ученых к роли кишечника в патогенезе ВИЧ-инфекции было привлечено результатами исследований инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО) [10, 11]. Было установлено, что у «природных» хозяев ВИО – дымчатых мангобеев и африканских зеленых

мартышек, несмотря на высокий уровень вирусной репликации, прогрессии заболевания не происходит, при этом не наблюдается и нарушения барьерных функций кишечниках. У макак же, для которых напротив типично прогрессирующее течение инфекции, было отмечено повышение проницаемости кишечной стенки с развитием массивной эндотоксинемии.

Прежде чем освещать факторы, влияющие на кишечную проницаемость в патогенезе ВИЧ-инфекции, обратимся к современным представлениям о кишечном барьере.

Кишечный барьер сегодня рассматривается как сложная многокомпонентная система. В его основе – однослойный эпителий, состоящий из каёмчатых энтероцитов, соединенных между собой белками плотных контактов. Частью апикальной мембраны энтероцитов является гликокаликс – сложное макромолекулярное образование, состоящее из протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов призванное пропускать или не пропускать молекулы, в зависимости от их величины, заряда и других параметров. Элементы гликокаликса «погружены» в слизь, которую продуцируют железистые клетки в составе эпителия [75].

В структуру кишечного барьера также входит ряд клеточных компонентов и молекул, относящихся к иммунной, сосудистой и другим системам, анатомически и функционально связанным с желудочно-кишечным трактом, важнейшими из которых являются иммуноциты и их продукты — иммуноглобулины, антимикробные пептиды, цитокины и др. [75]. Полагают, что в слизистой тонкого кишечника расположено около 60% всех лимфоцитов организма [102], значительная часть которых, вследствие постоянных контактов с микробиотой, находится в активированном состоянии, то есть экспрессируют CCR5 и CXCR4 рецепторы, что делает их основными мишенями для ВИЧ [103].

Самостоятельным компонентом барьера признаны симбиотические бактерии, активно взаимодействующие с соматическими клетками хозяина и другими микроорганизмами [75, 85, 104].

Нарушения в барьере и составляющих его компонентах, включая вовлеченные клеточно-гуморальные факторы, ведут к бактериальной транслокации [105–107]. На сегодняшний день описаны множественные ВИЧ-опосредованные механизмы ухудшения защитных свойств энтероцитарного барьера [108, 109].

Данные последних лет показали, что в развитии ВИЧ-инфекции в качестве первичного locus minoris resistance иммунной системы выступает кишечный пул Т-лимфоцитов: в острой фазе заболевания происходит массивная гибель активированных (CCR5+) CD4-клеток кишечной стенки без последующего полноценного восстановления их числа [110]. Известно, что активированные CD4-лимфоциты, экспрессирующие рецептор CCR5, являются основными мишенями для ВИЧ [111]. Собственная пластинка кишечной слизистой оболочки содержит гораздо больший процент CCR5+ CD4-лимфоцитов, по сравнению с другими периферическими лимфоидными тканями, в связи с постоянным контактом с антигенами микробиоты. Это приводит в частности к тому, что желудочно-кишечный тракт становится одним из основных мест репликации ВИЧ [112–114].

Начиная с острой стадии ВИЧ-инфекции, повышаются уровни экспрессии генов энтероцитов, связанных с апоптозом, одновременно с этим подавляются гены, участвующие в путях дифференцировки кишечного эпителия [115]. Ещё одним механизмом, способствующим нарушению целостности эпителиальной выстилки кишечника, является дефицит эпителиотропных факторов, необходимых для роста, поддержания и обновления энтероцитов [116]. Также было показано, что ВИЧ способен модулировать стабильность плотных соединений как эндотелиальных, так и эпителиальных клеток [117]. Кроме того, in vitro белки ВИЧ, такие как Tat и GP120, непосредственно разрушали плотные соединения энтероцитов [118, 119]. Исследования показывают, что увеличение продукции провоспалительных цитокинов в кишечнике, наблюдаемое у больных ВИЧ-инфекцией, также ведёт к структурно-функциональным нарушениям плотных соединений за счёт повреждения слизистой оболочки путем активации

киназы легких цепей миозина (фермента, играющего ключевое значение в сокращении гладкой мускулатуры) [120, 121].

Среди факторов, ухудшающих барьерные свойства кишечной слизистой оболочки в патогенезе ВИЧ-инфекции, отдельно следует выделить нарушения состава бактериальной флоры, которые выявляются уже на ранних стадиях заболевания и сохраняются даже при неопределяемой вирусной нагрузке на фоне АРВТ [122–125].

В настоящее время все больше данных указывает на наличие специфического ВИЧ-ассоциированного дисбиоза. В большинстве исследований у больных ВИЧ-инфекцией выявлено значительное уменьшение видового бактериального разнообразия кишечной флоры [122, 124]. Nowak P. с соавторами показали, что альфа-разнообразие отрицательно коррелирует с уровнями плазменных маркеров микробной транслокации и иммунной активации [124]. Результаты исследований качественного состава кишечной бактериальной композиции неоднородны и противоречивы. Определенную роль в этом, несомненно, играют малые объемы выборок и применение различных методик обследования. Кроме того, было показано, что региональные, этнические и диетические факторы оказывают принципиальное влияние на формирование кишечного микробиома [126–128]. В 4 независимых исследованиях [124 , 125, 129, 130] было определено повышенное содержание микроорганизмов класса Proteobacteria, включающего условнопатогенные виды, что способствует поддержанию персистирующего воспаления, и, следственно, усилению явлений транслокации [129–130]. Еще одна прослеживаемая тенденция – увеличение популяции бактерий рода *Prevotella* (патобионты), и уменьшение численности симбионтов рода *Bacteroides* у ВИЧ-позитивных пациентов [124, 125]. Показано, что такого рода дисбиотическое состояние ассоциировано с системным воспалением и прогрессированием ВИЧ-инфекции [130], риском сердечно-сосудистых заболеваний [131, 132], метаболическими нарушениями [123, 133].

Обобщая, можно заключить, что пути, посредством которых ВИЧ способен негативно влиять на проницаемость интестинального барьера, очень

многообразны и включают такие механизмы как разрушение эпителиальных межклеточных соединений, снижение числа местных CD4-лимфоцитов, изменение профиля цитокинового окружения, формирование специфического дисбиоза [12, 125, 114]. Результатом этого служит стойкое усиление транслокации бактериальных структурных компонентов и метаболитов в кровоток.

У «АРВТ-наивных» пациентов степень бактериальной транслокации, как правило, коррелирует с выраженностью иммуносупрессии и по некоторым данным снижается в последующем на фоне проводимой терапии [10, 72, 134]. Тем не менее, АРВТ, видимо, лишь частично способствует восстановлению барьерных функций кишечника [10, 74, 135]. Так, в одном из исследований, уровень маркеров бактериальной транслокации на фоне АРВТ снижался медленно, и даже через 6 лет успешной терапии не достиг уровня здоровых людей [72].

В ходе изучения бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией был сделан ряд важных открытий. Показано, что предварительная экспозиция моноцита с РНК ВИЧ-1 приводит к индукции транскрипции матричной РНК TLR4 и повышенной чувствительности к ЛПС [136]. Однако ЛПС-индуцированная активация моноцитов через комплекс CD14/TLR4 в свою очередь ассоциируется с уменьшением экспрессии матричной РНК TLR4, ведущим к снижению чувствительности моноцита к последующей стимуляции ЛПС – феномен «эндотоксиновой толерантности» [136]. Кроме того уровень транскрипции матричной РНК TLR4 оказался обусловлен, в том числе, генетически и может иметь этнические и национальные различия [137].

Данные факты подводят к выводу, что интерес с точки зрения изучения представляет не столько сам факт поступления эндотоксина, сколько активация моноцитов с высвобождением sCD14, непосредственно ведущая к запуску всего следующего активационного каскада. Поэтому для обозначения этого механизма Г.Р. Хасановой в работе, посвященной патогенетическим аспектам развития хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, впервые использовано определение «результативная» бактериальная транслокация при оценке концентрации sCD14 [138].

Ранее доказана высокая прогностическая значимость sCD14, у больных ВИЧ-инфекцией в качестве предиктора прогрессии заболевания, смертности, а также ответа на антиретровирусную терапию (АРВТ) [25, 29, 32]. В том числе в исследовании Г.Р. Хасановой высокий (более 2,94 мкг/мл) уровень растворимого рецептора CD14 значимо повышал относительный риск «быстрого» прогрессирования заболевания, иммунологической неэффективности АРВТ и на уровне тенденции соответствовал снижению выживаемости пациентов [62].

Возвращаясь к основному патофизиологическому значению бактериальной транслокации, как триггера развития хронического системного воспаления, следует отметить, что маркеры интенсивности системной воспалительной реакции могу использоваться для прогнозирования продолжительности жизни и рисков развития соматической заболеваемости у больных ВИЧ-инфекцией. В том числе выявлена ассоциация высоких значений основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа, ИЛ-1), а также маркеров активации коагуляции (Д-димер, фибриноген) в плазме крови с развитием сердечно-сосудистых, метаболических, не связанных со СПИД онкологических заболеваний и «смертью от любых причин» [28, 31, 33, 34]. Одновременно с этим B. Grund с коллегами установили, что плазменные концентрации ИЛ-6 и Д-димера повышаются в динамике ВИЧ-инфекции вне зависимости от эффективности АРВТ [34].

Несомненно, исследование процессов бактериальной транслокации с активацией иммунной системы и хронического системного воспаления при ВИЧ-инфекции, а также их прогностической значимости, несёт перспективы выявления наиболее уязвимых групп пациентов и разработки средств патогенетической терапии, которая могла бы способствовать увеличению продолжительности и повышению качества жизни больных. На сегодняшний день стратегии подавления иммунной активации у больных ВИЧ-инфекцией в основном представлены тремя направлениями: раннее начало АРВТ, противовоспалительные лекарственные средства и, наименее изученное направление – восстановление кишечного барьера [139].

Основные усилия исследователей сконцентрированы на оценке возможностей антиретровирусной терапии, что объяснимо с патогенетической точки зрения и ожидаемых терапевтических эффектов [139–142]. Однако в самом подходе кроется противоречие, следствием которого является то, что по сей день удается добиться лишь частичных результатов: длительный приём антиретровирусных препаратов, помимо максимального подавления вирусной репликации, ведёт к дополнительному повреждению кишечной слизистой и формированию дисбиозов, усугубляя состояние энтероцитарного барьера и потенцируя бактериальную транслокацию [72, 143]. Схожие побочные эффекты наблюдают и в случае применения противовоспалительных препаратов, хотя часть из них довольно широко назначается больным ВИЧ-инфекцией с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [144, 145].

В реальной клинической практике наименьшее внимание уделяется аспектам восстановления барьерных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта ЛЖВ, особенно в отсутствии жалоб со стороны ЖКТ. Вероятно это обусловлено тем, что вопрос недостаточно изучен. Тем не менее, опубликован ряд сообщений о положительных результатах использования пре- и пробиотических препаратов у больных ВИЧ-инфекцией, которое способствовало снижению количества активированных Т-лимфоцитов, уменьшению концентрации биомаркеров бактериальной транслокации и системного воспаления [146–149]. Перспективными представляются также аутопробиотики и цитопротекторы, эффективность которых показана в общей популяции [150–152]. Относительно недавно впервые изучена безопасность, эффективность и переносимость трансплантации фекальной микробиоты у ВИО-инфицированных макак-резус, получавших АРВТ [153]. Результаты показали, что фекальная трансплантация приводит к снижению числа активированных CD4-лимфоцитов слизистой оболочки кишечника и увеличению числа Т-хелперов 17-го и 22-го типов, играющих важную роль в поддержании местного гомеостаза. [153].

Таким образом, можно утверждать, что феномен бактериальной транслокации вносит существенный вклад в общий прогноз ВИЧ-инфекции и в

настоящее время доступны потенциальные возможности её терапевтической коррекции. В тоже время, интерес представляют сопутствующие факторы, способные приводить к изменениям морфологического и функционального состояния кишечника у ЛЖВ. Внимание исследователей сосредоточено преимущественно на эффектах, обусловленных воздействием возбудителей оппортунистических инфекций, сопутствующими вирусными гепатитами, лекарственной терапией, повреждающим действием алкоголя [143, 154–156]. Менее изученным является хроническое воздействие опиатов, коморбидное состояние, часто регистрируемое у больных ВИЧ-инфекцией.

1.3. Употребление опиатов как потенциальный фактор повреждения кишечного барьера у больных ВИЧ-инфекцией

Закономерно, что частота встречаемости ВИЧ-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, выше, чем в популяции [3]. Помимо поведенческих рисков, обусловленных совместным использованием инъекционного оборудования, многими клиническими и лабораторными исследованиями подтверждено, что у больных опийной наркоманией, опиоид-зависимая модуляция иммунного ответа также способствует инфицированию [40].

В тоже время потребители опиатов подвержены быстрому прогрессированию инфекции до стадии СПИДа, для них характерны сниженная эффективность терапии (даже при хорошей приверженности), высокая частота развития сопутствующих заболеваний и как следствие худшие прогнозы относительно исходов болезни [38–42]. Такое положение вещей во многом определено по сей день сохраняющимся большим числом «белых пятен» в понимании особенностей коморбидного течения ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости.

Исследования воздействия опиатов на организм ЛЖВ в последние годы сосредоточены вокруг ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств [157–160]. Показано, что лица, злоупотребляющие опиатами, подвержены более

серьезным нейрокогнитивным дефектам, коррелирующим в тоже время, с повышенным уровнем показателей системного воспаления [159, 161]. Единственная работа, косвенно затронувшая связь употребления нелегальных опиатов и бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией, была посвящена деменции у пациентов в стадии СПИДа [162]. У больных, употреблявших психоактивные вещества, включая героин, была выявлена повышенная концентрация ЛПС в плазме крови по сравнению с остальными участникам исследования. Несмотря на то, что в исследовании в целом концентрации ЛПС и sCD14 плазмы коррелировали положительно, уровень sCD14, в отличие от ЛПС, не показал статистически значимого повышения в данной группе.

Дизайн большинства исследований, посвящённых изучению соматических СПИД-неассоциированных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, если и подразумевает выделение потребителей психоактивных веществ, то не учитывает класс наркотических веществ. Основное внимание уделяется факторам, сопряженным с инъекционным наркопотреблением и аддиктивным поведением в целом: сопутствующим хроническим вирусным гепатитам В и С, алкоголизации и пр. [17].

Данные о воздействии экзогенных опиоидов на кишечный барьер в целом лимитированы животными и лабораторными моделями, либо получены на больных, проходящих лечение медицинскими опиатами [35–37, 58–60].

Физиологической основой всех оказываемых эндогенными и экзогенными опиоидами воздействий служит наличие опиоидных рецепторов нескольких типов: μ-рецепторы, δ-рецепторы, κ-рецепторы и неклассические опиоидные рецепторы. Первоначально считалось, что опиоидные рецепторы экспрессируются только в центральной нервной системе. Тем не менее, множество работ подтвердило наличие данных рецепторов также в тканях желудочно-кишечного тракта [166]. В кишечнике опиоидные рецепторы в основном экспрессируются в энтеральной нервной системе (ЭНС), представленной двумя основными сплетениями – межмышечным (Ауэрбахово) и

подслизистым (Мейсснерово), и способны модулировать моторику кишечника и секрецию [166]. Помимо ЭНС, опиоидные рецепторы присутствуют на иммунных клетках в составе кишечной слизистой оболочки, играя роль в местных воспалительных изменениях [167, 168]. Совокупность этих влияний ожидаемо влечет за собой изменения состава кишечного бактериального сообщества [55-57, 116], однако дисбиотические отклонения, обусловленные опиоидами, изучены мало. Тем не менее, в немногочисленных работах, исследовавших структуру микробиома кишечника у пациентов, получавших лекарственные опиоиды, выявлены изменения альфа- и бета- биоразнообразия, в том числе повышение числа представителей класса гамма-протеобактерий, таких как *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* и *Citrobacter*, а также семейства Enterococcaceae, включающего множество потенциально патогенных бактерий [169].

Как следствие описываемых воздействий, у пациентов, длительно получающих опиаты по медицинским показаниям, а также у лиц, употребляющих их нелегально, обычно фиксируются следующие неблагоприятные клинические явления со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запоры и вздутие живота [170–172]. Механизмы, участвующие в обусловленной опиоидами тошноте и рвоте разнообразны, включая прямую стимуляцию хеморецепторов триггерной зоны и вестибулярного аппарата и подавление моторики кишечника [173]. Гипомоторика кишечника приводит к его растяжению, увеличению времени опорожнения и запорам, что стимулирует висцеральные механорецепторы, способствуя тошноте и рвоте. Существует несколько механизмов, ведущих к снижению моторики кишечника под влиянием опиоидов[170–172]. Одним из них является индукция опиоидных рецепторов на пресинаптических нервных окончаниях межмышечного сплетения, которая инициирует сигналы, повышающие тонус гладкой мускулатуры, что уменьшает пропульсивные перистальтические волны. Кроме того, связываясь с μ-рецепторами в ЭНС, опиоиды повышают активность симпатической нервной системы и ингибируют высвобождение вазоактивного интестинального пептида, таким образом влияя на секрецию и абсорбцию. Снижение секреторной

активности вызывает замедление пищеварения, повышенную реабсорбцию воды и натрия и образование более сухого и твердого стула, что может способствовать длительному прохождению содержимого кишечника через желудочно-кишечный тракт [174].

Однако помимо нарушения моторной и секреторной функции, у животных, получавших морфин, были обнаружены и более специфичные изменения, ведущие к повышению проницаемости кишечного барьера, и способствующие снижению его толерантности к действию ВИЧ.

Так J. Meng и соавторы показали, что морфин вызывает разрушение плотных соединений путём активации киназы лёгкой цепи миозина (КЛЦМ)[60]. Факт сопутствующего усиления бактериальной транслокации в системный кровоток под воздействием опиатов подтверждён рядом исследований на мышах [58–60, 164].

Интересно, что исследования биоптатов кишечника ВИЧ-инфицированных пациентов выявило деполимеризацию микротрубочек, которая ожидаемо должна быть связана с дезорганизацией кишечных плотных соединений и также является результатом активации КЛЦМ [120, 175]. Следовательно, можно предполагать, что опиоиды и ВИЧ-инфекция способны синергично усиливать активацию КЛЦМ, взаимно усугубляя состояние межклеточных соединений энтероцитов.

Было показано, что опиоиды влияют и на функции иммунных клеток в составе интестинального барьера. Опубликованы данные, показавшие, что морфин участвует в модуляции численности и активности регуляторных Т-клеток и Т-хелперов 17-го типа [176]. Недавние исследования выявили, что у животных, получающих морфин, увеличены популяции кишечно-специфичных CD161+ и CCR6+ Т-клеток с поверхностными маркерами восприимчивости к ВИЧ-1 (CCR5 и α4β7 интегрин) [177, 178]. Установлено, что интегрин α4β7 клетки мишени, связываясь с gp120 ВИЧ-1, совместно с CD4 и CCR5 корецепторами, образует комплекс с гликопротеином вирусной оболочки, который способствует межклеточному распространению возбудителя [177, 178].

Этих данные позволяют высказать гипотезу о том, что опиаты, формируя местную избыточную иммунную активацию, содействуют репликации и распространению ВИЧ в кишечнике, что патогенетически должно способствовать прогрессированию заболевания.

Однако механизмы иммунной активации и сопутствующего ей системного воспаления вследствие влияния опиатов на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника в целом практически не изучены. Опубликовано только одно исследование, где на модели ВИЧ-инфекции у грызунов продемонстрировано усиление опиатами нарушения проницаемости кишечного барьера Следствие этого было повышение транслокации бактерий из просвета кишечника и реакция системного воспаления, подтвержденная увеличением концентраций ИЛ-6 и ФНО-α [61].

Помимо рассматриваемых механизмов, нельзя не учитывать, что употребление опиатов часто ассоциировано с инфицированием возбудителями хронических вирусных гепатитов. Достаточно широко описана патогенетическая роль хронических вирусных гепатитов в усилении бактериальной транслокации, преимущественно вследствие развития фиброза печени и формирования ишемических нарушений кишечной стенки в условиях портальной гипертензии [179, 180].

В свою очередь, хроническое повреждение печени продуктами транслокации рассматривается как одна из причин развития печеночной патологии. В частности показано, что у лиц, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, эндотоксин-обусловленная секреция ИЛ-6 активирует звездчатые клетки печени, продуцирующие межклеточное вещество, богатое коллагеном [181], что ведёт к прогрессированию фиброза. Бактериальная транслокация также имеет большое значение в развитии инфекционных осложнений у больных с цирротической трансформацией печени.

Эти данные подчёркивают патогенетическую значимость типичных для больных ВИЧ-инфекцией с сопутствующей наркоманией других коморбидных состояний (ВИЧ/ХГС, ВИЧ/ХГВ, цирроз печени) в исследуемые процессы, а

также невозможность и не целесообразность их игнорирования при изучении специфического воздействия систематического употребления опиатов.

Принимая во внимание, что различные экзогенные опиаты показали не одинаковые биологические эффекты воздействия в зависимости от конкретного вещества и частоты его применения [45–52, 54], оценка влияния систематического употребления опиатов больными ВИЧ-инфекцией, представляется наиболее оправданным с точки зрения уточнения патогенеза коморбидности.

Известные механизмы влияния опиатов на состояние кишечного барьера, роль ВИЧ в повышении его проницаемости дают основания рассматривать кишечник, как уязвимое звено, в рамках которого происходит суммация негативных эффектов, обусловленных ВИЧ-инфекцией и опиатами. Лучшее понимание этих механизмов будет способствовать выработке новых терапевтических стратегий лечения ВИЧ-инфекции ассоциированных с эффективным подавлением иммунной активации и хронического системного воспаления, в том числе у больных опиатной зависимостью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В лонгитудинальное исследование включен 351 больной. Пациенты находились на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Период наблюдения за каждым пациентом составил 24 месяца с 2014 по 2017 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
2. Установленный диагноз «ВИЧ-инфекция».
3. 3 клиническая стадия ВИЧ-инфекции (Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции, 2006 г.).

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Текущий или в анамнезе приём АРВТ.
2. Тяжелая сопутствующая соматическая патология, в т.ч. декомпенсированные хронические заболевания.

Обследование участников включало сбор демографических, анамнестических и клинических данных, лабораторные и инструментальные (в том числе эластометрия печени) методы.

При включении в исследование кроме клинико-лабораторного обследования оценивали индекс массы тела (ИМТ) больных, целенаправленно собирали жалобы диспепсического характера и информацию о приёме лекарственных средств, способных влиять на бактериальную транслокацию.

Динамическое обследование пациентов проводили на контрольных визитах через 12 и 24 месяца.

При включении в исследование и в каждой контрольной точке статус употребления психоактивных веществ устанавливал врач-нарколог.

Для решения поставленных задач на основании анамнестических данных об употреблении опиатов участников распределили в группы:

1. Активные потребители опиатов (121 человек) – пациенты, сообщившие о хотя бы однократном употреблении опиатов в течение 30 дней перед включением в исследование и продолжавшие систематическое употребление в динамике наблюдения.

2. Неактивные потребители опиатов (186 человек) – пациенты, указавшие на инъекционное употребление опиатов в анамнезе, но отрицающие их прием за последние 30 дней, предшествовавших включению, и в последующей динамике наблюдения.

3. Пациенты, не употребляющие опиаты (контрольная группа 44 человека) – отрицавшие факт употребления опиатов в анамнезе.

Учитывали следующие характеристики опиатной зависимости: стаж систематического употребления опиатов, вид преимущественно употребляемого наркотического вещества. У активных потребителей дополнительно оценивали частоту введения опиатов в течение месяца, в группе «неактивных» потребителей – продолжительность ремиссии.

Оценивали также характеристики употребления алкоголя: наличие зависимости, активность употребления алкоголя. Частоту употребления алкоголя за последние 30 дней оценивали с помощью метода ретроспективного определения ежедневного объема потребления психоактивных веществ (англ. Timeline Followback) [182] и классифицировали согласно рекомендациям Института изучения алкогольной зависимости и алкоголизма (США) [183] как:

- чрезмерное употребление: для мужчин 65 лет и младше – больше 14 стандартных доз алкоголя в неделю или 5 доз за один эпизод употребления; для женщин и мужчин старше 65 лет – более 7 стандартных доз алкоголя в неделю или 4 за один эпизод употребления.
- умеренное употребление – не более одной стандартной дозы в день для женщин и двух для мужчин.

Стандартной дозой алкоголя считали: 355 мл 5%-го напитка, или 150 мл 12,5%-го напитка, или 45 мл 40%-го напитка.

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

2.2. Лабораторные методы

Рутинные лабораторные исследования проводили в рамках диспансерного наблюдения пациентов в Санкт-Петербургском и Ленинградском областном центрах по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Для целей диссертационной работы пациентов обследовали при включении в исследование, через 12 и 24 месяца: определяли концентрацию sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови, число CD4-лимфоцитов в периферической крови, вирусную нагрузку ВИЧ-1 (ВН ВИЧ) в сыворотке крови. При включении также определяли скрининговые серологические маркеры вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (Anti-HCV) в сыворотке крови.

У 10 человек из группы активных потребителей опиатов дополнительно однократно определен спектр бактериальных агентов, метаболиты которых представлены в плазме крови.

Определение концентрации sCD14 в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических коммерческих наборов фирмы R&D Systems Inc (Human CD14 Quantikine ELISA Kit).

Для определения концентрации ИЛ-6 в плазме крови использовали хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с помощью набора Ultra-sensitive Single-Plex kit (MesoScale Diagnostics, Rockville MD), с рабочим диапазоном 0,091–1498 пг/мл. Использованы 3 контрольные плазмы с коэффициентом вариации внутри исследования 2,3–4,83%.

Концентрацию Д-димера в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе коагуляции крови STAR (Diagnostica Stago), используя

иммунотурбидиметрический анализ (набор реактивов Liatest D-DI; Diagnostica Stago, Parsippany, NJ). Также были использованы 3 контрольные плазмы с коэффициентом вариации внутри исследования 2,29%–18,8%.

Уровень CD4-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии. Для количественного определения РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией применяли набор реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT».

У 10 активных потребителей опиатов определяли структурные клеточные бактериальные компоненты и метаболиты в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ–МС), позволяющим установить микроорганизмы на уровне семейства, рода и вида с количественной оценкой ауто- и инородной микробиоты человека [184–186]. Анализ и обоснование принадлежности маркеров конкретным микроорганизмам осуществляли по методике «Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» [187]. Методика включает расчётный анализ, позволяющий давать заключение о количественно-качественном составе пристеночного биоценоза тонкой кишки по результатам исследования образцов крови пациента (расчётное число бактерий продуцентов исследуемых метаболитов). ГХ–МС анализ проводили в клинико-диагностической лаборатории Института аналитической токсикологии (Москва).

2.3. Оценка степени фиброза печени

Степень фиброза печени по шкале Fibrosis 4 (FIB-4) оценена у 245 человек [188, 189]. Индекс FIB-4 рассчитывается по формуле:

$$(\text{возраст} \times \text{АСТ Ед/л}) \div (\text{Тр}*10^9/\text{л} \times (\sqrt{\text{АЛТ Ед/л}}). \qquad \text{(формула 1)}$$

Где АСТ – аспартатаминотрансфераза,

Тр – тромбоциты,

АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Согласно шкале, крайние значения индекса соответствуют: меньше 1,45 – отсутствию/незначительной выраженности фиброза (F0-F1 по шкале METAVIR); ≥ 3,25 – выраженному фиброзу/циррозу печени (F3–F4 по шкале METAVIR) [188, 189].

Промежуточные значения индекса однозначно не интерпретируются, поэтому пациентам с результатом оценки FIB-4 от 1,45 до 3,25 (63 человека) для уточнения степени фиброза выполняли эластометрию печени на аппарате FibroScan.

По степени фиброза больные были распределены в следующие группы:

1) пациенты с выраженным фиброзом/циррозом печени (53 человека) – при значениях индекса FIB-4 ≥ 3,25 и/или плотности печени при определении методом эластометрии ≥ 10,5 кПа;

2) участники без признаков выраженного фиброза (192 человека) – при значениях индекса FIB-4 меньше 3,25 и/или плотности печени при определении методом эластометрии <10,5 кПа.

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ данных, включавший методы описательной и сравнительной статистики, осуществлён в программе SAS версия 9.3. Для описания данных использовали: при нормальном распределении – M (SD), где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение (Standard Deviation); для распределений отличных от нормального – Me (min; 25%; 75%; max) – медиана (минимальное значение; 25-й; 75-й процентили; максимальное значение), соответственно. Для межгрупповых сравнений в отношении нормально распределённых количественных признаков применяли дисперсионный анализ, если сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения – критерий Краскела-Уоллиса. Качественные признаки сравнивали при помощи точного критерия Фишера.

Значения концентраций ИЛ-6 и Д-димера подвергали логарифмированию для нормализации распределения.

Вмешивающиеся факторы (конфаундеры) определены на основании потенциального влияния на бактериальную транслокацию из кишечника согласно литературным данным. При анализе в основную модель в качестве конфаундеров включены факторы, доказано влияющие на кишечную проницаемость: возраст, ИМТ, вирусная нагрузка ВИЧ, известная продолжительность ВИЧ-инфекции, характеристики употребления алкоголя. В подтверждающую модель включены дополнительные вмешивающиеся факторы, патогенетически способные оказывать влияние на состояние кишечного барьера: пол (различия в гормональной регуляции воспаления), диарейный синдром на момент обследования и употребление нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в течение 24 часов перед обследованием (т.к. НПВС способны снижать продукцию провоспалительных цитокинов, а диарейный синдром может служить независимым предиктором нарушения проницаемости кишечной слизистой) [190, 191].

В качестве потенциальных модераторов исследуемых отношений исследованы: степень фиброза печени, наличие сопутствующих хронических вирусных гепатитов B/C (на основании анамнестических данных о ранее подтверждённом диагнозе и результатов оценки маркеров в сыворотке крови).

Для оценки связи между употреблением опиатов и концентрациями sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови в динамике наблюдения построены линейные регрессионные модели смешанных эффектов. С учётом неравенства числа участников в группах, для вычисления взвешенного среднего использовали метод TYPE III SS.

Результаты представлены для следующих моделей:

1) базовая – без учёта влияния вмешивающихся факторов;

2) основная + подтверждающая – модели с включением вмешивающихся факторов.

Результаты описаны посредством указания значений разности средних, а так же отношения средних с указанием 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). За группу сравнения во всех случаях приняты пациенты, не употреблявшие опиаты.

Для оценки связи между частотой употребления опиатов и концентрациями sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови рассчитаны квартили распределения числа инъекций в месяц (в группе активных потребителей). Далее построены линейные регрессионные модели смешанных эффектов для выявления различий между полученными подгруппами. Результаты сообщены аналогичным первичному анализу образом.

Критический уровень значимости p при проведении всех вышеописанных разделов исследования считали равным 0,05.

Значимость фиброза печени и сопутствующих хронических вирусных гепатитов в качестве модераторов связи между употреблением опиатов и концентрациями sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме, оценивалась в моделях с поправкой на следующие вмешивающиеся факторы: возраст, ИМТ, вирусная нагрузка ВИЧ, известная продолжительность ВИЧ-инфекции, частота употребления алкоголя в течение последних 30 дней. Критический уровень значимости p для выявления эффекта взаимодействия составляет 0,1.

При анализе бактериальных маркеров определённых методом ГХ–МС в плазме, согласно статистическому критерию методики [186], отклонения считались значимыми, когда расчётная численность микроорганизмов изменялась в два и более раз по сравнению с нормой.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ОПИАТЫ

3.1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты

Основную когорту исследования составили 307 больных ВИЧ-инфекцией, имеющих опыт употребления опиатов. Все пациенты были распределены в 2 группы: 1) 121 человек, активно употреблявших опиаты в течение всего периода исследования; и 2) 186 больных в ремиссии опиатной зависимости (не менее 30 дней на момент включения в исследование). Употребление опиатов больными и состояние ремиссии оценивали при включении в исследование и в каждой контрольной точке через 12 и 24 месяца. Контрольную группу составили 44 пациента, не употребляющие опиаты.

Среди потребителей опиатов преобладали мужчины (73%) среднего возраста (33,5 лет (SD4,8)), что соответствует общей демографической картине популяции больных ВИЧ-инфекцией в нашей стране [1, 2]. Гендерный состав активных и неактивных потребителей значимо не различался (Таблица 1), в то же время в контрольной группе женщины составили практически половину (45,5%).

Подавляющее большинство обследованных находились в наиболее активном репродуктивном и трудоспособном возрасте (22,5–44,9 лет). Значимых различий в возрасте между всеми тремя группами исследования не установлено. Также не обнаружено статистически значимых различий между группами по индексу массы тела, который в среднем в выборке (22,9 (SD3,1)) соответствовал нормальному весу по классификации ВОЗ.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика демографических и антропометрических показателей больных при включении в исследование

Характеристики		Группы			p
		Активные потребители опиатов, n = 121	Неактивные потребители опиатов, n = 186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n = 44	
Пол	Мужской	86 (71,1%)	138 (74,2%)	24 (54,5%)	0,04
	Женский	35 (28,9%)	48 (25,8%)	20 (45,5%)	
Возраст					
M (SD)		33,3 (4,6)	33,6 (5,0)	35,2 (9,1)	0,15
Me (25%; 75%)		33,0 (30,0; 36,0)	33,5 (30,0; 37,0)	34,5 (29,0; 41,5)	
ИМТ					
M (SD)		22,5 (3,1)	23,0 (3,1)	23,5 (3,2)	0,21
Me (25%; 75%)		22,0 (20,5; 23,9)	22,6 (20,9; 24,5)	23,7 (21,4; 25,4)	

Приведем, в качестве примера, наиболее типичные для изученной выборки медико-социальные портреты пациентов:

Пациент П. (Группа: активные потребители опиатов)

Мужчина, 30 лет, родился и постоянно проживает в г. Санкт-Петербурге, образование среднее общее, официального трудоустройства не имеет, судимости в анамнезе отрицает.

На момент включение в исследование: ВИЧ-инфекция впервые выявлена 6 лет назад (2008 г.), на диспансерном учёте состоит, инфекциониста посещает «от случая к случаю». Диагноз хронический вирусный гепатит С впервые установлен в 1998 году, противовирусную терапию (ПВТ) ранее не получал.

Алкоголь употребляет с 12 лет (абстинентный синдром сформирован; толерантность до 0,5 л крепких алкогольных напитков). Систематически употребляет инъекционные наркотики (героин) с 14 лет (1997 г.). Состоит на

наркологическом учёте с 2000 года. Передозировки героином в анамнезе – 5 раз. Дважды проходил стационарное лечение по поводу опиатной зависимости. Максимальная ремиссия опиатной зависимости после лечения – 1 месяц, спонтанные ремиссии отрицает. Последнее употребление наркотика (метадон 0,25 г) за 5 дней до включения в исследование.

Это наблюдение подчеркивает основные сложности, связанные с курацией данной группы пациентов, а именно отсутствие стойкой приверженности диспансерному наблюдению, сочетание наркологической патологии, разобщенность оказания инфекционной и наркологической помощи, и, как следствие, отсутствие инструментов поддержания ремиссии на ранних этапах её становления.

Пациент Л. (Группа: неактивные потребители опиатов)

Мужчина, 36 лет, родился и постоянно проживает в г. Санкт-Петербурге, образование среднее профессиональное, официального трудоустройства не имеет, судимости в анамнезе отрицает.

На момент включения в исследование: ВИЧ-инфекция впервые выявлена 7 лет назад (2008 г.), на диспансерном учёте состоит, предусмотренный режим наблюдения соблюдает частично последние 2 года. Диагноз хронический вирусный гепатит С впервые установлен также в 2008 году, ПВТ ранее не получал.

Алкоголь употребляет с 15 лет (абстинентный синдром не сформирован; толерантность до 3 л слабоалкогольных напитков). Систематическое употребление инъекционных наркотиков (героин) в течение 7 лет (2006–2013 гг.). На наркологическом учёте никогда не состоял. Передозировки наркотическими веществами в анамнезе отрицает. Спонтанная ремиссия зависимости от опиатов 2 года (с 2013 г.).

Пример второго пациента, выявляет актуальную проблему, когда больные, страдающие наркотической зависимостью, длительно остаются вне сферы специализированной наркологической службы. С одной стороны это формирует некорректные представления о распространённости опиатной наркомании в

целом. Кроме того, в случае инфицирования ВИЧ, у таких больных зачастую не формируется приверженности диспансерному наблюдению и лечению.

В выборке давность установления диагноза ВИЧ-инфекции значимо не различалась у активных и неактивных наркопотребителей, составив 7,8 лет (4,2) и 7,7 лет (4,8), соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных при включении в исследование

Характеристики	Группы			p
	Активные потребители опиатов, n=121	Неактивные потребители опиатов, n=186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n=44	
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет M (SD)	7,8 (4,2)	–	2,7 (3,5)	< 0,0001
	–	7,7 (4,8)	2,7 (3,5)	< 0,05
Число CD4-лимфоцитов, клеток/мкл M (SD)	507 (298)	540 (306)	571 (262)	0,5
Вирусная нагрузка ВИЧ-1 в сыворотке крови (log10) M (SD)	4,3 (1,2)	4,2 (1,1)	4,4 (0,9)	0,51

При этом число CD4-лимфоцитов в среднем у пациентов при включении в исследование находилось на уровне 533 клетки/мкл (SD297), а вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови имела среднее значение 4,3(1,1) log10. Важно подчеркнуть, что число CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке

не показали значимых различий, как между группами потребителей опиатов, так и при их сравнении с группой контроля (Таблица 2).

На момент включения в исследование активных потребителей, по данным опроса, продолжительность их систематической наркотизации составила в среднем 14,6 лет (SD5,4). Таким образом, среди обследованных преобладали больные ВИЧ-инфекцией с длительным стажем наркопотребления. Фактически половина пациентов в группе (60 человек) сообщила о частоте инъекций более 10 раз в месяц. Преимущественно пациенты употребляли героин (61%), некоторые указали на сочетание героина и метадона (33%), значительно реже только метадон (6%).

Медиана продолжительности ремиссии в группе неактивных потребителей составила 3 года (1,5; 4,6), сообщённый пациентами стаж предыдущего употребления наркотиков – в среднем 4,5 года (SD2,3). Все больные сообщили об употреблении только героина.

Употреблению опиатов с высокой частотой сопутствовал факт установленной зависимости от алкоголя: у 73,6% активных и 60,2% неактивных наркопотребителей (Таблица 3).

При оценке степени фиброза у больных с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом установлено, что преобладали пациенты без фиброза или с минимальными его проявлениями – стадия F0–F2 по шкале METAVIR, медиана индекса FIB-4 составила 1,4 (0,9; 2,2). Среди активных потребителей степень фиброза F0–F2 по данным расчёта индекса FIB-4 установлена у 52 пациентов (58%); среди неактивных – у 48 (43%) больных. Результаты определения FIB-4 у 60 пациентов в группах потребителей опиатов требовали уточнения (расчётный индекс FIB-4 имел промежуточные значения), в связи с чем им была выполнена эластометрия печени: из них у 16 активных потребителей и 17 неактивных также подтверждена степень фиброза соответствующая F0–F2 по шкале METAVIR.

Таблица 3 — Сравнительная характеристика больных по уровню употребления алкоголя при включении в исследование

Характеристики		Группы			p
		Активные потребители опиатов, n=121	Неактивные потребители опиатов, n=186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n=44	
Употребление алкоголя	Зависимость(+)	89 (73,6%)	112 (60,2%)	24 (39,5%)	< 0,004
	Зависимость(–)	32(26,4%)	74 (40,4%)	26 (60,5%)	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно* употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	95 (78,5%)	119 (64,0%)	36 (81,8%)	0,0002
	Пациенты, умеренно** употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	18 (14,9%)	22 (11,8%)	6 (13,6%)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	8 (6,6%)	45 (24,2%)	2 (4,5%)	

* – чрезмерное употребление: для женщин – более трех стандартных доз алкоголя в день или семи в неделю; для мужчин – более четырех стандартных доз в день или четырнадцати в неделю.

** – умеренное употребление – не более одной стандартной дозы в день для женщин и двух для мужчин.

– стандартная доза алкоголя: 355 мл 5%-го напитка, или 150 мл 12,5%-го напитка, или 45 мл 40%-го напитка.

Фиброз и цирроз печени, соответствующие стадиям F3 и F4 по шкале METAVIR установлен у 53 больных (22 человека (24,4%) из группы активных потребителей опиатов, и 31 (28,0%) – из группы неактивных).

Ожидаемо высокой была встречаемость инфицированности вирусом гепатита С (у 98,3% активных и 94,1% неактивных потребителей) по данным анамнеза и проведённого обследования. Хронический гепатит В зафиксирован среди 53,7% активных и 33,3% неактивных потребителей опиатов (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота выявления хронических вирусных гепатитов и степень фиброза печени у больных при включении в исследование

Характеристики		Группы		
		Активные потребители опиатов, n = 121	Неактивные потребители опиатов, n = 186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n = 44
Сопутствующий ХГС*	Нет	2 (1,7%)	11 (5,9%)	33 (75,0%)
	Да	119 (98,3%)	175 (94,1%)	11 (25,0%)
Сопутствующий ХГВ**	Нет	56 (46,3%)	124 (66,7%)	40 (90.9%)
	Да	65 (53,7%)	62 (33,3%)	4 (9,1%)
Определена степень фиброза		n = 90	n = 111	n = 44
Степень фиброза (по шкале METAVIR)	F0–F2	68 (75,6%)	80 (72,0%)	44 (100%)
	F3–F4	22 (24,4%)	31 (28,0%)	–

* – диагноз зарегистрирован на момент включения в исследование, либо Anti-HCV впервые выявлены при включении в исследование.

** – диагноз зарегистрирован на момент включения в исследование, либо HBsAg впервые выявлен при включении в исследование.

3.2. Клинико-демографическая характеристика пациентов контрольной группы

В качестве группы сравнения в анализ включены больные ВИЧ-инфекцией (44 человека), отрицавшие употребление опиатов в анамнезе. На момент включения в исследование и в ходе последующего динамического наблюдения врачом-наркологом признаки систематического употребления наркотических веществ у всех представителей группы контроля отсутствовали; на наркологическом учёте пациенты никогда не состояли.

В группе практически в равных отношениях были представлены мужчины (54,5%) и женщины (45,5%) среднего возраста (35,2 лет (SD9,1)). Число CD4-лимфоцитов (571 клеток/мкл (SD262)) и количество РНК ВИЧ-1 (4,4 (SD0,9) log10) при включении в исследование не имели значимых различий с таковыми в группах наркопотребителей.

Встречаемость в контрольной группе хронических вирусных гепатитов B (4 человека) и C (11 человек) ожидаемо не была высокой, также не выявлено пациентов с выраженным фиброзом печени (F3–F4 по шкале METAVIR).

Обращает на себя внимание высокая частота употребления алкоголя пациентами из группы сравнения: только 2 больных (4,5%) отрицали употребление алкоголя в течение 30 дней перед обследованием. Учитывая, что алкоголь вносит вклад в усиление проницаемости кишечного барьера, данная характеристика представителей контрольной группы создаёт преимущество для проведения сравнительного анализа с группами потребителей опиатов, среди которых широко распространена алкогольная зависимость.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ОПИАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Определение концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме крови проведено у 351 больного ВИЧ-инфекцией при включении в исследование, и в динамике естественного течения заболевания через 12 и 24 месяца. В исследованной выборке распределение концентраций sCD14 отвечало критериям нормальности (Рисунок 2).

Среднее значение sCD14 выборки в целом при включении в исследование (2028 нг/мл (SD608)) превышало показатели условно здоровых ВИЧ-негативных лиц при сопоставлении с литературными данными [89, 192].

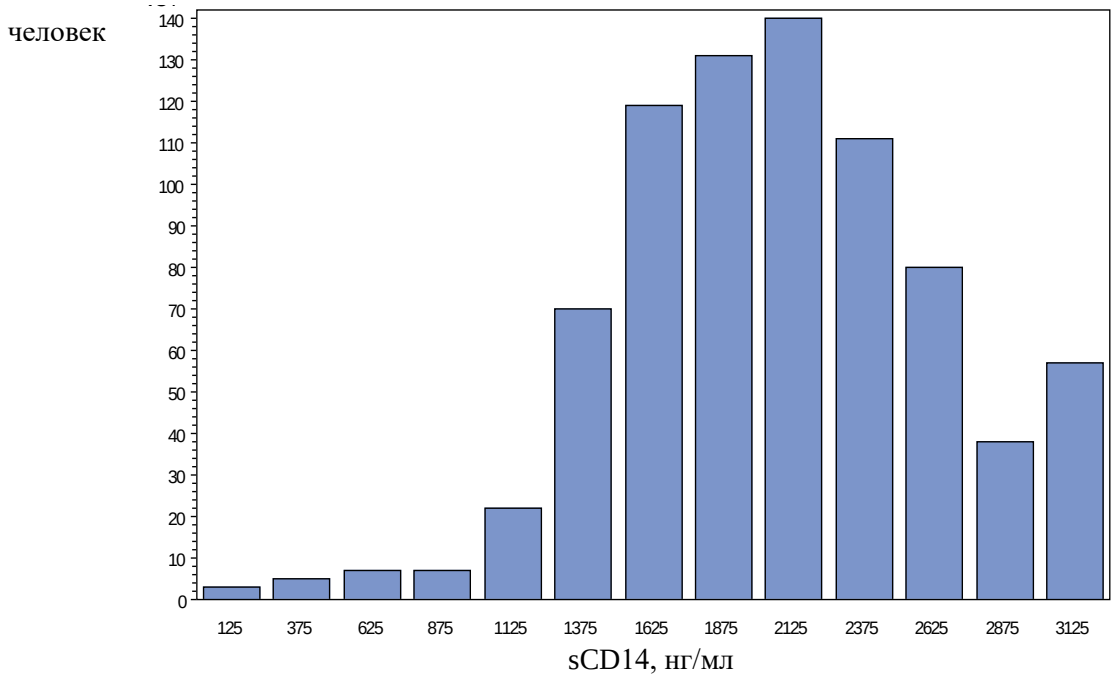


Рисунок 2 – Распределение концентрации sCD14 у обследованных больных ВИЧ-инфекцией

4.1. Влияние употребления опиатов на концентрацию растворимого рецептора CD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания

Уже при включении в исследование, при одномоментном (срезовом) определении, показатель концентрации sCD14 в плазме крови у активных потребителей опиатов (2213 нг/мл (SD596)) был значимо выше в сравнении пациентами других групп (Таблица 5). Значимых различий между неактивными потребителями и пациентами контрольной группы не выявлено.

Таблица 5 – Средние значения концентрации sCD14 в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией при включении в исследование

	Группы			
	Активные потребители опиатов, n = 121	Неактивные потребители опиатов, n = 186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n = 44	p
sCD14, нг/мл M (SD)	2213 (596)	–	1915 (577)	< 0,0001
	2213 (596)	1930 (597)	–	< 0,05

Схожую картину показали средние значения концентрации sCD14 у пациентов при анализе в трёх временных точках обследования (при включении, через 12 и 24 месяца), с применением статистической поправки на неравенство числа больных в группах (взвешенное M (SD)). Самые высокие значения определены в группе активных потребителей опиатов (2222,46 нг/мл (39,02)) (Таблица 6). В тоже время, выявлено статистически значимое различие между неактивными потребителями (2041,20 нг/мл (31,14)) и пациентами контрольной группы (1880,38 нг/мл (66,26), p = 0,0292).

Таблица 6 – Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией на основании динамического наблюдения

	Группы			
	Активные потребители опиатов, n = 121	Неактивные потребители опиатов, n = 186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n = 44	p
sCD14, нг/мл взвешенное M (SD)	2222,46 (39,02)	–	1880,38 (66,26)	< 0,0001
	2222,46 (39,02)	2041,20 (31,14)	–	0,0001
	–	2041,20 (31,14)	1880,38 (66,26)	< 0,03

Тем не менее, при включении в анализ вмешивающихся факторов (конфаундеров) это различие утратило статистическую значимость (таблица 7). В наблюдаемой выборке в качестве конфаундеров значимость показали такие факторы как возраст, пол, ИМТ и вирусная нагрузка ВИЧ-1 в сыворотке крови (Таблица 7).

Таблица 7 – Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией на основании динамического наблюдения с учётом влияния вмешивающихся факторов

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное M (SD)	p	
* Активные потребители опиатов	2213,55 (50,03)	*–*** < 0,01	
** Неактивные потребители опиатов	2070,73 (42,66)	*–** 0,01	
*** Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты	1954,07 (78,60)	**–*** 0,17	
Потенциальные вмешивающиеся факторы		Разность средних (95%-й ДИ)	p

Продолжение таблицы 7

Потенциальные вмешивающиеся факторы		Разность средних (95%-й ДИ)	p
Возраст		10,6 (1,5; 19,8)	0,03
ИМТ		-18,5 (-33,5; -3,5)	0,02
Вирусная нагрузка ВИЧ-1 (log10)		78,7 (39,5; 117,8)	< 0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет		10,0 (-1,6; 21,5)	0,09
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)	25,9 (-86,4; 138,2)	0,88
	Злоупотребление (+) Зависимость (–)	33,8 (-152,6; 220,2)	
	Злоупотребление (–) Зависимость (–)	Группа сравнения	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	139,1 (19,2; 259,1)	0,08
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	96,5 (-42,9; 235,9)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	Группа сравнения	
Пол	Женщины	260,8 (145,2; 376,4)	< 0,001
	Мужчины	Группа сравнения	
Диарейный синдром на момент обследования	Да/нет	84,5 (-17,9; 186,9)	0,10
Приём НПВС за 24 часа до обследования	Да/нет	224,1 (-334,7; 782,9)	0,41

При построении моделей линейной регрессии у активных потребителей опиатов также во всех моделях показана более высокая по сравнению с

контрольной группой концентрация sCD14 в плазме крови в динамике заболевания (скорректированная разность средних (СРС) для основной модели 197,8 нг/мл [95%-й ДИ: 11,4; 384,2], p = 0,039) (Таблица 8).

Таблица 8 – Связь между характером употребления опиатов и концентрациями sCD14 в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией. Линейные модели смешанных эффектов

	sCD14 Разность средних (95%-й ДИ), p		
	Активные потребители опиатов	Неактивные потребители опиатов	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты
Базовая Модель	342,1 (190,3; 493,9) p <0,001*	160,8 (16,5; 305,2) p = 0,03*	Контрольная Группа
Основная модель	197,8 (11,4; 384,2) p = 0,04*	47,3 (-127,1; 221;8) p = 0,58	
Подтверждающая Модель	259,5 (77,0; 441,9) p = 0,01*	116,7 (-54,4; 287,7) p = 0,17	

Базовая модель – без учёта вмешивающихся факторов;

Основная модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней;

Подтверждающая модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней, употребление НПВС за 24 часа до обследования, диарейный синдром на момент обследования.

* p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Различий между неактивными потребителями и группой контроля не установлено ни в основной (СРС 47,3 нг/мл [95%-й ДИ: -127,1; 221,8], p = 0,579), ни в подтверждающей модели (СРС 116,7 нг/мл [95%-й ДИ: -54,4; 287,7], p = 0,170). Выявленные отношения прослеживались равномерно в каждой контрольной точке обследования: не показано значимости временной точки исследования, в качестве вмешивающегося фактора (p = 0,713).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной ЛПС-индуцированной моноцитарной активации у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты. В тоже время, отсутствие значимых различий уровня sCD14 в группах неактивных наркопотребителей и пациентов, не употреблявших опиаты ранее, может свидетельствовать об обратимости этих изменений.

Для оценки потенциальной прогностической роли высокой концентрации sCD14 в группе активных потребителей опиатов мы воспользовались критерием, ранее установленным Г.Р. Хасановой [62]. Ею показано, что не получающие АРВТ больные ВИЧ-инфекцией с концентрацией sCD14 в плазме крови более 2940 нг/мл имеют повышенный риск быстрого прогрессирования заболевания (снижение числа CD4-лимфоцитов более 50 клеток в год) и последующей иммунологической неэффективности терапии, независимо от стадии болезни и исходного уровня CD4-клеток. Это единственное подобное исследование, проведенное на российской популяции больных ВИЧ-инфекцией, поэтому мы использовали пороговое значение sCD14 равное 2940 нг/мл для оценки нашей выборки. Превышение этого уровня (sCD14 > 2940 нг/мл) выявлено у 9,3% больных при включении в исследование. Следует отметить, что среди активных потребителей опиатов таких пациентов было больше (13,2%), чем в группе контроля (4,7%), хотя статистически значимость различий подтвердить не удалось (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение участников в группах в зависимости от исходного уровня sCD14

Уровень sCD14 при включении в исследование	Выборка в целом	Активные потребители опиатов, n = 121	Неактивные потребители опиатов, n = 186	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n = 44	p
sCD14 ≤ 2940 нг/мл	312 (90,7%)	105 (86,8%)	166 (92,2%)	41 (95,3%)	0,15
sCD14 > 2940 нг/мл	32 (9,3%)	16 (13,2%)	14 (7,8%)	2 (4,7%)	

4.2. Влияние частоты употребления опиатов на концентрацию растворимого рецептора CD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией

При сборе анамнеза оценивали частоту употребления опиатов активными наркопотребителями. На основании полученных данных пациентов распределили в подгруппы по квартилям:

1) Q1 (≤ 3 инъекций в месяц);
2) Q2 (4–10 инъекций в месяц);
3) Q3 (11–21 инъекций в месяц);
4) Q4 (22–90 инъекций в месяц).

Для определения влияния частоты употребления опиатов на концентрацию sCD14 в динамике заболевания построена линейная регрессионная модель смешанных эффектов, где в качестве группы сравнения рассмотрена подгруппа 1 (не более 3 инъекций в месяц).

Мы обнаружили отсутствие значимых различий концентрации sCD14 в плазме крови в подгруппах, сформированных на основании частоты инъекций (p = 0,06) (Таблица 9).

Таблица 9 – Связь между частотой употребления опиатов и концентрацией sCD14 в плазме крови

Частота инъекций в месяц	sCD14, Разность средних (95%-й ДИ)	p
[4]: 22–90 инъекций в месяц	-126,4 (-353,5; 100,6)	0,06
[3]: 11–21 инъекций в месяц	192,1 (-36,6; 420,7)	
[2]: 4–10 инъекций в месяц	73,7 (-168,8; 316,1)	
[1]: 1–3 инъекций в месяц	Группа сравнения	
Модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней		

Исходя из полученных данных, можно заключить, что усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, имеет место даже при относительно невысокой средней частоте введения наркотика (1–3 раза в месяц).

4.3. Влияние инфицированности вирусами гепатитов B, C и степени фиброза печени на связь между характером употребления опиатов и концентрацией растворимого рецептора CD14 в плазме крови

На основании анамнестических данных и результатов лабораторного обследования на наличие маркёров вируса гепатита С и В, инфицированность вирусом гепатита С выявлена у 98,3% активных потребителей опиатов (119 человек) и у 94,1% (175 человек) пациентов в ремиссии зависимости; вирусом гепатита В – у 53,7% (65 человек) активных и 33,3% (62 человека) неактивных потребителей.

У 245 больных при включении в исследование определили степень фиброза печени. В выборке преобладали пациенты (79%, 192 человека) без или с незначительной выраженностью фиброза (F0–F2 по шкале METAVIR): значение индекса FIB-4 < 3,25 или плотность печени < 10,5 кПа, установленная методом эластометрии (Таблица 4).

В основную линейную регрессионную модель, описывающую связь между характером употребления опиатов и концентрациями sCD14 в плазме крови, поочерёдно включены в качестве потенциальных модераторов переменные, отражающие наличие у пациента сопутствующих вирусных гепатитов B или C, степень фиброза печени. Значимость данных факторов в качестве модераторов не установлена (Таблица 10) – то есть наличие сопутствующего вирусного гепатита и степень фиброза печени в исследованной выборке не оказывали значимого влияния на связь между концентрацией sCD14 и характером употребления опиатов.

Таблица 10 – Влияние инфицированности вирусами гепатитов B, C и степени фиброза печени на связь между концентрацией sCD14 и характером употребления опиатов. Линейная модель смешанных эффектов и тест взаимодействия

<table>
<tr><td colspan="4">sCD14
Разность средних (95%-й ДИ), p</td></tr>
<tr><td colspan="2">Активные потребители опиатов</td><td>Неактивные потребители опиатов</td><td>Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты</td></tr>
<tr><td colspan="2">197,8 (11,4; 384,2), p = 0,04</td><td>47,3 (-127,1; 221;8), p = 0,58</td><td>Контрольная группа</td></tr>
<tr><td colspan="3">Потенциальные модераторы эффекта</td><td>p*</td></tr>
<tr><td>Модель 1</td><td colspan="2">Сопутствующий ХГС (Да/Нет)</td><td rowspan="4">0,72
0,94
0,26</td></tr>
<tr><td>Модель 2</td><td colspan="2">Сопутствующий ХГВ (Да/Нет)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Модель 3</td><td rowspan="2">Степень фиброза печени</td><td>F0–F2</td></tr>
<tr><td>F3–F4</td></tr>
<tr><td colspan="4">* Уровень значимости p для оценки эффекта взаимодействия составляет < 0,1</td></tr>
</table>

4.4. Спектр бактериальных метаболитов в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией активных потребителей опиатов

Оценку спектра бактериальных метаболитов в плазме крови провели 10 больным из группы активных потребителей опиатов, отобранных случайным образом.

Бактериальные метаболиты определяли методом ГХ–МС. Методика «оценки микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» [187] подразумевает расчётное определение концентрации бактериальных клеток, которой соответствует количество выделенных из образца методом ГХ–МС метаболитов.

В исследованных образцах повышенные концентрации метаболитов определены для многих микроорганизмов, что свидетельствует в первую очередь об их более интенсивной по сравнению с нормой транслокации. Ввиду малых размеров выборки, мы проанализировали микроорганизмы, значимое расчётное повышение концентрации которых зафиксировано для всех обследованных участников (Рисунок 3).

В исследованных образцах ожидаемо преобладали метаболиты резидентов кишечной микробиоты. Следует отметить среди них наличие как комменсалов (род *Lactobacillus*, род *Ruminococcus*), так и условно-патогенных микроорганизмов (роды *Prevotella, Clostridium*).

Обнаружены и вызывают интерес также повышенные концентрации метаболитов микроорганизмов, преимущественно населяющих другие биотопы. В частности, во всех исследованных образцах плазмы выявлено повышение расчётной концентрации, прежде всего кожного симбионта, *Staphylococcus aureus* (а в 7 из 10 образцов одновременно и *Staphylococcus epidermidis*). Зарегистрировано также повышение концентрации метаболитов *Streptococcus mutans*, главным образом, населяющего ротовую полость, и сапрофитов рода *Nocardia*.

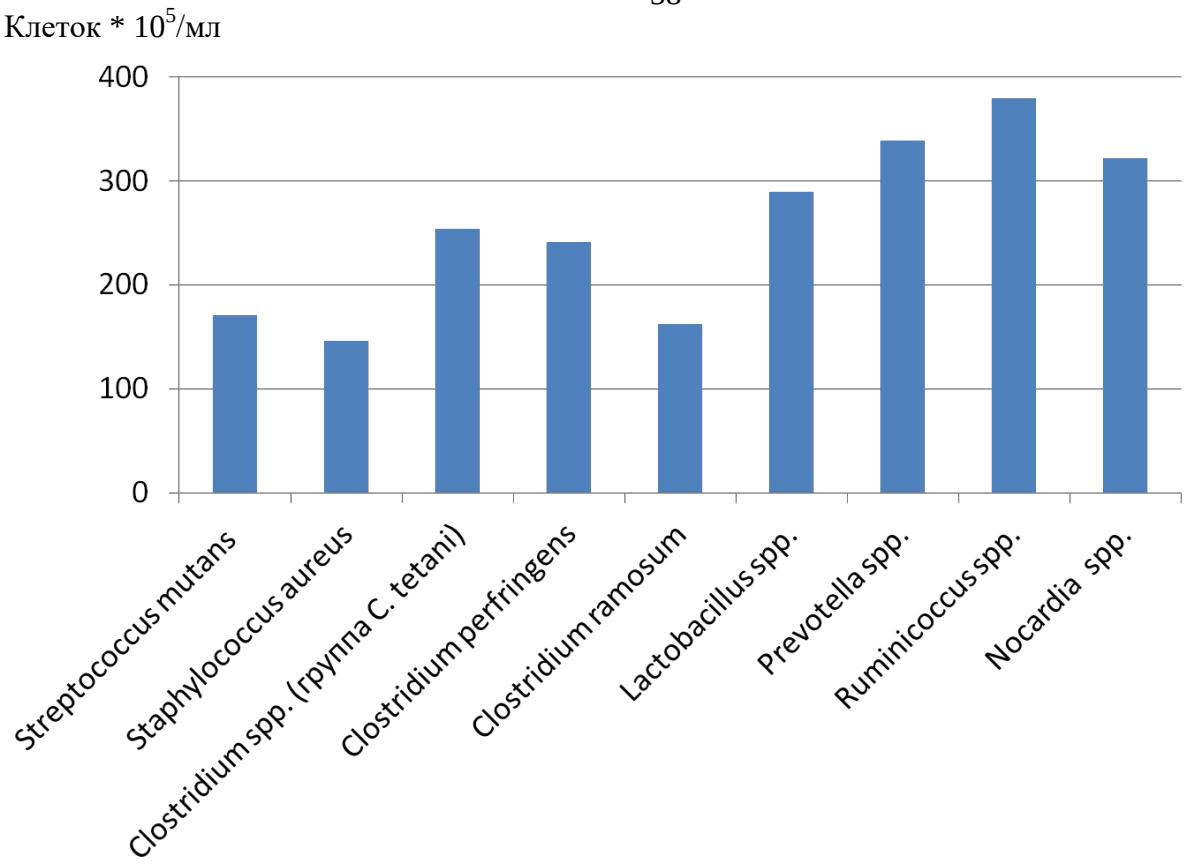


Рисунок 3 – Отношения средних отклонений от нормы расчётной концентрации бактериальных клеток, метаболиты которых определены в плазме у больных ВИЧ-инфекцией активных потребителей опиатов

Развёрнутые результаты расчётного определения концентрации бактериальных клеток, метаболиты которых выявлены в исследованных образцах методом ГХ–МС, приведены в Приложении А.

Таким образом, нами показано, что на фоне даже относительно редкого систематического употребления опиатов (1–3 инъекции в месяц) у больных ВИЧ-инфекцией более выражена бактериальная транслокация по сравнению больными, ранее не употреблявшими опиаты, а также с пациентами в ремиссии опиатной зависимости. На выявленный эффект не оказали значимового воздействия сопутствующие заболевания печени, что подчеркивает наличие прямого опиоид-зависимого механизма.

5. ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ОПИАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

5.1. Влияние употребления опиатов на концентрацию интерлейкина-6 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания

Определение концентрации ИЛ-6 в плазме крови было проведено у 346 больных ВИЧ-инфекцией трехкратно с интервалом в 12 месяцев (временные точки соответствовали определению показателя sCD14).

Распределение значений концентрации ИЛ-6 не отвечало критериям нормальности, поэтому для последующего анализа проводили их логарифмирование (Рисунок 4).

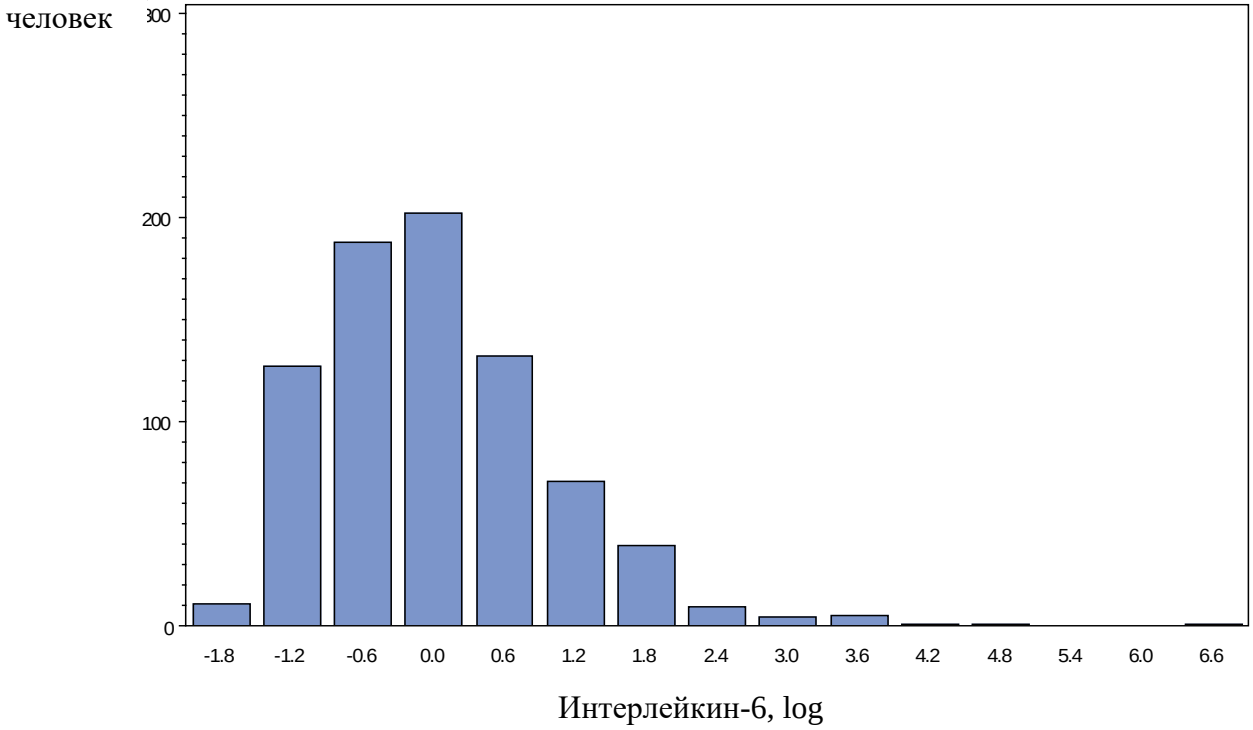


Рисунок 4 – Распределение log-трансформированных значений концентрации ИЛ-6 у больных ВИЧ-инфекцией

Уже при включении медиана концентрации ИЛ-6 у наблюдаемых больных выборки в целом была выше (0,9 пг/мл (0,5; 1,6)), чем у условно здоровых ВИЧ-негативных лиц, согласно литературным данным [193, 194].

На момент включения в исследование средняя концентрация ИЛ-6 у пациентов, активно употребляющих опиаты, была значимо выше по сравнению с другими группами (0,4 log (SD1,0); $p < 0,0001$) (Таблица 11). Различий между неактивными потребителями (-0,1 log (SD1,0)), и больными, ранее не употреблявшими опиаты (-0,4 log (SD0,7)), методом дисперсионного анализа не выявлено.

Таблица 11 – Средние значения концентрации ИЛ-6 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией при включении в исследование, в том числе после log-трансформации

	Выборка в целом (n = 346)	Группы			
		Активные потребители опиатов, n=121	Неактивные потребители опиатов, n=182	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n=43	p
ИЛ-6, пг/мл Me (25%; 75%)	0,9 (0,5; 1,6)	1,3 (0,8; 2,2)	0,7 (0,5; 1,4)	0,8 (0,4; 1,1)	–
Log ИЛ-6, M (SD)		0,4 (1,0)	–	-0,4 (0,7)	< 0,0001
		0,4 (1,0)	-0,1 (1,0)	–	< 0,05

Однако при оценке средних концентраций ИЛ-6 в трёх временных точках обследования (при включении, через 12 и 24 месяца), с применением статистической поправки на неравенство числа участников в группах (взвешенное M(SD)), как у активных (1,52 log (SD1,07), $p < 0,0001$), так и у неактивных потребителей опиатов (1,0 log (SD1,06), $p < 0,0001$) выявлено повышение значений по сравнению с группой контроля (0,66 log (SD1,13)) (Таблица 12).

Таблица 12 – Средние значения показателя концентрации ИЛ-6 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией на основании динамического наблюдения

	Группы			
	Активные потребители опиатов, n=121	Неактивные потребители опиатов, n=182	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n=43	p
Log ИЛ-6, взвешенное M (SD)	1,52 (1,07)	–	0,66 (1,13)	< 0,0001
	1,52 (1,07)	1,00 (1,06)	–	< 0,0001
	–	1,00 (1,06)	0,66 (1,13)	0,002

Значимость различий сохранилась и при включении в анализ вмешивающихся факторов (Таблица 13). В наблюдаемой выборке в качестве конфаундеров значимость показали возраст и ВН ВИЧ в сыворотке крови (Таблица 13).

Таблица 13 – Средние значения показателя концентрации ИЛ-6 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией на основании динамического наблюдения с учётом влияния вмешивающихся факторов

Группа	Log ИЛ-6, взвешенное M (SD)	p	
* Активные потребители опиатов	1,52 (1,09)	*–*** < 0,0001 *–** < 0,0001 **–*** < 0,05	
** Неактивные потребители опиатов	0,95 (1,07)		
*** Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты	0,71 (1,14)		
Потенциальные вмешивающиеся факторы		Разность средних (95%-й ДИ)	p

Продолжение таблицы 13

Потенциальные вмешивающиеся факторы		Разность средних (95%-й ДИ)	p
Возраст		1,02 (1,01; 1,03)	0,02
ИМТ		0,98 (0,95; 1,0)	0,06
Вирусная нагрузка ВИЧ-1 (log 10) в сыворотке крови		1,28 (1,2; 1,36)	< 0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет		1,01 (0,99; 1,02)	0,57
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)	1,19 (0,99; 1,43)	0,10
	Злоупотребление (+) Зависимость (–)	1,32 (0,97; 1,81)	
	Злоупотребление (–) Зависимость (–)	Группа сравнения	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	1,22 (0,1; 1,49)	0,15
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	1,12 (0,89; 1,4)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	Группа сравнения	
Пол	Женщины	1,11 (0,92; 1,34)	0,25
	Мужчины	Группа сравнения	
Диарейный синдром на момент обследования	Да/нет	0,99 (0,84; 1,18)	0,94
Приём НПВС за 24 часа до обследования	Да/нет	1,41 (0,54; 3,63)	0,46

Посредством построения регрессионных моделей, в динамике заболевания (24 месяца), показана более высокая средняя концентрация ИЛ-6 в плазме у активных потребителей опиатов (скорректированное отношение средних (СОС) основная модель = 2,10 пг/мл [95%-й ДИ: 1,56; 2,83], p < 0,001) по сравнению с контрольной группой (Таблица 14).

Таблица 14 – Связь между характером употребления опиатов и концентрациями ИЛ-6 в плазме. Линейные модели смешанных эффектов

Модель	ИЛ-6 пг/мл, Отношение средних** (95%-й ДИ), p		
	Активные потребители опиатов	Неактивные потребители опиатов	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты
Базовая	2,31 (1,76; 3,05) p < 0,001*	1,53 (1,17; 1,99) p = 0,002*	Контрольная Группа
Основная	2,10 (1,56; 2,83) p < 0,001*	1,31 (0,99; 1,73) p = 0,055	
Подтверждающая	2,13 (1,58; 2,88) p < 0,001*	1,33 (1,01; 1,77) p = 0,046*	

Базовая модель – без учёта вмешивающихся факторов;

Основная модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней;

Подтверждающая модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней, употребление НПВС за 24 часа до обследования, диарейный синдром на момент обследования.

* p < 0,05 по сравнению с контрольной группой

** После обратной log-трансформации

Хотя самая высокая средняя концентрация ИЛ-6 в плазме выявлена в группе активных потребителей опиатов, у неактивных она также была повышена в сравнении группой контроля как в базовой модели (СОС 1,53 пг/мл [95%-й ДИ: 1,17; 1,99], p = 0,002), так и в более чувствительной подтверждающей (СОС 1,33 пг/мл [95%-й ДИ: 1,01; 1,77], p = 0,046) (Таблица 14). При включении только основных вмешивающихся факторов данное повышение сохранялось на уровне тенденции (p = 0,055) (Таблица 14).

Тем не менее, значимость различий между группами потребителей опиатов установлена во всех трёх моделях (для основной модели p < 0,0001).

Данные отношения прослеживались равномерно, в каждой контрольной точке обследования (не показано значимости временной точки исследования, в качестве вмешивающегося фактора, p = 0,77).

5.2. Влияние частоты употребления опиатов на концентрацию интерлейкина-6 в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией

Используя методологию, применённую ранее для анализа влияния частоты употребления опиатов на концентрацию sCD14 в плазме, мы провели оценку концентрации ИЛ-6 в подгруппах активных потребителей, сформированных на основании сообщенного ими числа инъекций в месяц. Значимых различий концентрации ИЛ-6 в выделенных подгруппах не обнаружено (p = 0,73) (Таблица 15).

Таким образом, самая высокая концентрация ИЛ-6 выявлена в группе активных потребителей опиатов в независимости от частоты употребления наркотика. Заслуживает внимания тот факт, что у пациентов в ремиссии зависимости повышенные по сравнению с контрольной группой значения ИЛ-6 сохранялись на протяжении всего двухгодичного периода наблюдения.

Таблица 15 – Связь между частотой употребления опиатов и концентрацией ИЛ-6 в плазме. Линейная модель смешанных эффектов

Частота инъекций в месяц	ИЛ-6, Отношение средних* (95%-й ДИ)	p
[4]: 22–90 инъекций в месяц	0,95 (0,66; 1,38)	0,73
[3]: 11–21 инъекций в месяц	0,98 (0,67; 1,42)	
[2]: 4–10 инъекций в месяц	1,17 (0,79; 1,74)	
[1]: 1–3 инъекций в месяц	Группа сравнения	
Модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней * После обратной log-трансформации		

5.3. Влияние инфицированности вирусами гепатитов B, C и степени фиброза печени на связь между характером употребления опиатов и концентрацией интерлейкина-6 в плазме крови

В основную линейную регрессионную модель, описывающую связь между характером употребления опиатов и концентрациями ИЛ-6 в плазме поочерёдно включены, в качестве потенциальных модераторов, переменные, отражающие наличие у пациента хронических гепатитов B и C, степень фиброза печени. Значимость данных факторов в качестве модераторов эффекта не показана (Таблица 16) – то есть наличие или отсутствие сопутствующего вирусного гепатита и степень фиброза печени в исследованной выборке не влияли на отношения между концентрациями ИЛ-6 и характером употребления опиатов.

Таблица 16 – Влияние инфицированности вирусами гепатитов B, C и степени фиброза печени на связь между концентрацией ИЛ-6 и характером употребления опиатов. Линейная модель смешанных эффектов и тест взаимодействия

<table>
<tr><td colspan="4">ИЛ-6
Разность средних* (95%-й ДИ), p</td></tr>
<tr><td colspan="2">Активные потребители опиатов</td><td colspan="1">Неактивные потребители опиатов</td><td>Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты</td></tr>
<tr><td colspan="2">2,10 (1,56; 2,83), p < 0,001</td><td colspan="1">1,31 (0,99; 1,73), p = 0,055</td><td>Контрольная группа</td></tr>
<tr><td colspan="3">Потенциальные модераторы эффекта</td><td>p**</td></tr>
<tr><td>Модель 1</td><td colspan="2">Сопутствующий ХГС (Да/Нет)</td><td>0,78</td></tr>
<tr><td>Модель 2</td><td colspan="2">Сопутствующий ХГВ (Да/Нет)</td><td>0,59</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Модель 3</td><td rowspan="2">Степень фиброза печени</td><td>F0–F2</td><td rowspan="2">0,34</td></tr>
<tr><td>F3–F4</td></tr>
<tr><td colspan="4">* После обратной log-трансформации
** Уровень значимости p для оценки эффекта взаимодействия составляет < 0,1</td></tr>
</table>

5.4. Влияние употребления опиатов на концентрацию Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания

Одновременно с определением концентрации ИЛ-6 проводили определение концентрации Д-димера в плазме крови у 346 больных ВИЧ-инфекцией, трехкратно с интервалом в 12 месяцев.

При первичной срезовой оценке значения концентрации Д-димера выборки в целом (0,4 (0,3;0,7) мкг/мл) были выше, чем у условно здоровых ВИЧ-негативных лиц согласно литературным данным [194–196].

Для последующего анализа, как и в случаем с ИЛ-6, проводили log-трансформацию с целью нормализации распределения (Рисунок 5).

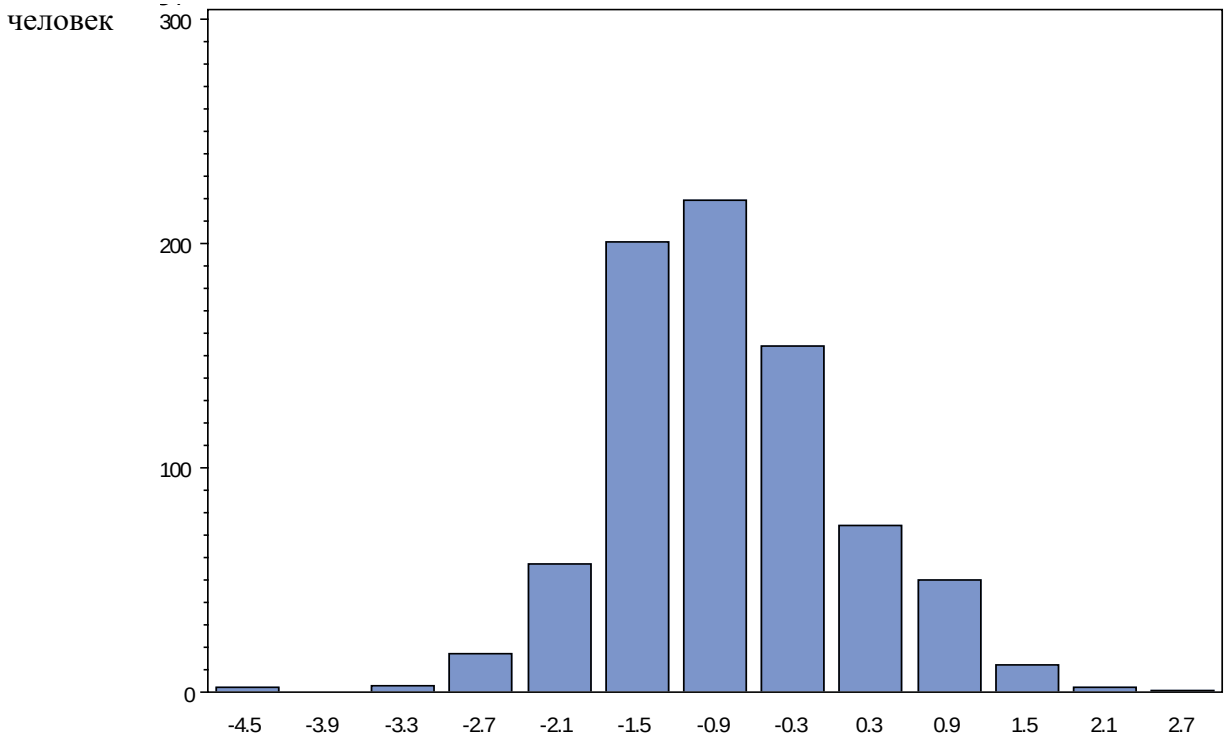


Рисунок 5 – Распределение log-трансформированных значений концентрации Д-димера у обследованных больных ВИЧ-инфекцией

На момент включения пациентов в исследование средняя концентрация Д-димера была значимо выше в группе пациентов, употреблявших опиаты активно (-0,6 log (SD0,9); $p < 0,0001$) (Таблица 17). Статистически значимых различий исследуемых показателей между неактивными потребителями и пациентами, отрицавшими употребление опиатов, методом дисперсионного анализа не выявлено.

Таблица 17 – Средние значения концентрации Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией при включении в исследование

	Выборка в целом (n=346)	Группы			
		Активные потребители опиатов, n=121	Неактивные потребители опиатов, n=182	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n=43	p
Д-димер, мкг/мл Me (25%; 75%)	0,4 (0,3; 0,7)	0,5 (0,3; 0,9)	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,5)	–
Log Д-димер, M (SD)		-0,6 (0,9)	–	-1,3 (0,7)	< 0,0001
		-0,6 (0,9)	-0,9 (0,8)	–	< 0,05

Однако в динамике двухгодичного наблюдения не только сохранились самые высокие значения в группе активных потребителей (0,55 log (SD1,06); p < 0,0001), но также выявлены статистически значимые различия для пациентов, пребывавших в ремиссии опиатной по сравнению с группой контроля (0,45 log (SD1,05) VS 0,28 log (SD1,12); p < 0,0001) (Таблица 18).

Таблица 18 – Средние значения показателя концентрации Д-димера в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией на основании динамического наблюдения

	Группы			
	Активные потребители опиатов, n=121	Неактивные потребители опиатов, n=182	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты, n=43	p
Log Д-димер взвешенное M (SD)	0,55 (1,06)	–	0,28 (1,12)	< 0,0001
	0,55 (1,06)	0,45 (1,05)	–	0,0075
	–	0,45 (1,05)	0,28 (1,12)	< 0,0001

Разность между активными и неактивными потребителями была также значима (p = 0,0075) (Таблица 18).

При включении в анализ вмешивающихся факторов статистическая значимость всех выявленных различий не была утрачена (Таблица 19). В качестве конфаундеров в данной выборке показано значимое влияние вирусной нагрузки ВИЧ и пола.

Таблица 19 – Средние значения показателя концентрации Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией на основании динамического наблюдения с учётом влияния вмешивающихся факторов

Группа		Log Д-димер, взвешенное M (SD)	p	
* Активные потребители опиатов		0,57 (1,08)	*–*** < 0,0001	
** Неактивные потребители опиатов		0,46 (1,07)	*–** 0,02	
*** Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты		0,27 (1,14)	**–*** 0,01	
Потенциальные вмешивающиеся факторы			Разность средних (95%-й ДИ)	p
Возраст			1,01 (0,10; 1,03)	0,08
ИМТ			0,99 (0,97; 1,016)	0,45
Вирусная нагрузка ВИЧ-1 (log10) в сыворотке крови			1,14 (1,07; 1,21)	< 0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет			1,00 (0,98; 1,02)	0,97
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)		0,10 (0,84; 1,19)	0,87
	Злоупотребление (+) Зависимость (–)		0,93 (0,70; 1,25)	
	Злоупотребление (–) Зависимость (–)		Группа сравнения	

Продолжение таблицы 19

Потенциальные вмешивающиеся факторы	Разность средних (95%-й ДИ)	p	Потенциальные вмешивающиеся факторы
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	1,16 (0,96; 1,41)	0,25
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	1,14 (0,91; 1,42)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	Группа сравнения	
Пол	Женщины	1,31 (1,08; 1,60)	0,01
	Мужчины	Группа сравнения	
Диарейный синдром на момент обследования	Да/нет	1,09 (0,93; 1,28)	0,26
Приём НПВС за 24 часа до обследования	Да/нет	2,04 (0,83; 5,02)	0,12

Во всех построенных регрессионных моделях в ходе двухлетнего наблюдения, установлена более высокая средняя концентрация Д-димера в плазме крови у активных потребителей опиатов (скорректированное отношение средних (СОС) основная модель = 1,95 мкг/мл [95%-й ДИ: 1,43; 2,64], $p < 0,001$) и пациентов в ремиссии опиатной зависимости (СОС основная модель = 1,57 мкг/мл [95%-й ДИ: 1,17; 2,10], $p = 0,004$) по сравнению с контрольной группой (Таблица 20). Между группами наркопотребителей во всех моделях также показана значимость различия (для основной модели $p = 0,02$).

Таблица 20 – Связь между характером употребления опиатов и концентрациями Д-димера в плазме. Линейные модели смешанных эффектов

Модель	Д-димер мкг/мл, Отношение средних** (95%-й ДИ), p		
	Активные потребители опиатов	Неактивные потребители опиатов	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты
Базовая	1,96 (1,53; 2,51) p < 0,001*	1,62 (1,28; 2,05) p < 0,001*	Контрольная группа
Основная	1,95 (1,43; 2,64) p < 0,001*	1,57 (1,17; 2,10) p = 0,004*	
Подтверждающая	2,06 (1,52; 2,80) p < 0,001*	1,68 (1,26; 2,25) p = 0,001*	

Базовая модель – без учёта вмешивающихся факторов.

Основная модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней.

Подтверждающая модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней, употребление НПВС за 24 часа до обследования, диарейный синдром на момент обследования.

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

** После обратной log-трансформации

Аналогично распределению концентраций ИЛ-6, выявленные отношения сохранялись в каждой контрольной точке обследования (временная точка исследования, в качестве вмешивающегося фактора, не показала значимости, $p = 0,31$).

5.5 Влияние частоты употребления опиатов на концентрацию Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией

При оценке концентраций Д-димера в подгруппах активных потребителей, сформированных на основании частоты инъекций в месяц, значимых различий так же, как и в случае предыдущих рассмотренных показателей, не обнаружено (p = 0,23) (Таблица 21).

Таблица 21 – Связь между частотой употребления опиатов и концентрациями Д-димера в плазме. Линейная модель смешанных эффектов

Частота инъекций в месяц	Д-димер, Отношение средних (95%-й ДИ)	p
[4]: 22–90 инъекций в месяц	0,10 (0,69; 1,45)	0,23
[3]: 11–21 инъекций в месяц	0,79 (0,56; 1,13)	
[2]: 4–10 инъекций в месяц	1,20 (0,82; 1,77)	
[1]:1–3 инъекций в месяц	Группа сравнения	
Модель учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней		

5.6. Влияние инфицированности вирусами гепатитов B, C и степени фиброза печени на связь между характером употребления опиатов и концентрацией Д-димера в плазме крови

В основную линейную регрессионную модель, описывающую связь между характером употребления опиатов и концентрациями Д-димера в плазме поочерёдно включены, в качестве потенциальных модераторов, переменные,

отражающие наличие у пациента хронических гепатитов В и С, степень фиброза печени. Значимость данных факторов в качестве модераторов эффекта не показана (Таблица 22) – то есть наличие или отсутствие сопутствующего вирусного гепатита и степень фиброза печени в исследованной выборке не влияли на отношения между концентрациями Д-димера и характером употребления опиатов.

Таблица 22 – Влияние инфицированности вирусами гепатитов В, С и степени фиброза печени на связь между концентрацией Д-димера и характером употребления опиатов. Линейная модель смешанных эффектов и тест взаимодействия

<table>
<tr><td colspan="4">Д-димер
Разность средних** (95%-й ДИ), p</td></tr>
<tr><td colspan="2">Активные потребители опиатов</td><td colspan="1">Неактивные потребители опиатов</td><td>Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты</td></tr>
<tr><td colspan="2">1,95 (1,43; 2,64), p < 0,001</td><td colspan="1">1,56 (1,17; 2,1), p = 0,004</td><td>Контрольная группа</td></tr>
<tr><td colspan="3">Потенциальные модераторы эффекта</td><td>p*</td></tr>
<tr><td>Модель 1</td><td colspan="2">Сопутствующий ХГС (Да/Нет)</td><td>0,87</td></tr>
<tr><td>Модель 2</td><td colspan="2">Сопутствующий ХГВ (Да/Нет)</td><td>0,93</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Модель 3</td><td rowspan="2">Степень фиброза печени</td><td>F0–F2</td><td rowspan="2">0,16</td></tr>
<tr><td>F3–F4</td></tr>
<tr><td colspan="4">* уровень значимости p для оценки эффекта взаимодействия составляет < 0,1
** После обратной log-трансформации</td></tr>
</table>

Резюмируя полученные результаты, следует отметить схожесть динамики изменения концентраций ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты на фоне естественного течения заболевания,

что подчеркивает их патогенетическую общность в системном воспалительном процессе.

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией потребителей опиатов мы наблюдали в течение двухлетнего периода повышенную интенсивность хронического системного воспаления по сравнению с пациентами, опиаты не употреблявшими. Ассоциация была наиболее сильной в группе пациентов систематически употреблявших наркотики, однако нами также выявлены повышенные концентрации ИЛ-6 и Д-димера на фоне длительной (1,5–4,6 лет) ремиссии зависимости. На выявленную ассоциацию не оказали значимового воздействия сопутствующие заболевания печени, что подчеркивает наличие прямых опиоид-зависимых механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. В нашей стране продолжает расти число новых случаев заболевания, так в 2018 году диагноз ВИЧ-инфекция был впервые установлен у 101 345 россиян [1, 2]. Согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД, в 2017 году Россия заняла третье место в мире по числу новых случаев заражения [67].

Инъекционное употребление наркотиков один из факторов, повсеместно поддерживающих распространение ВИЧ. В Российской Федерации среди зарегистрированных наркопотребителей, по-прежнему, большинство (69,6%) составляют больные с опиоидной зависимостью [3]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди этой категории пациентов растет. Согласно данным исследований в Санкт-Петербурге 50–60% потребителей опиатов инфицированы ВИЧ [197].

ВИЧ-позитивные потребители опиатов – особая группа больных: взаимоотягощающее течение инфекционного процесса и наркомании, низкая обращаемость за медицинской помощью и недостаточно сформированное здоровьесберегающее поведение определяют, как правило, неблагоприятный индивидуальный клинический прогноз и сопутствующий социально-экономический ущерб.

Проведённый нами анализ клинико-эпидемиологических характеристик больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты (307 человек), в крупном мегаполисе Российской Федерации показал, что:

- в эпидемический процесс по-прежнему вовлечено население активного репродуктивного и трудоспособного возраста (33,7 лет (SD5,6));

- распространено продолжительное систематическое употребление инъекционных опиатов (14,6 лет (SD5,4));

- одновременно с этим формируется относительно новый пул больных ВИЧ-инфекцией – пациенты с длительной ремиссией опиатной зависимости (от 1,5 лет).

Патогенетические последствия немедицинского употребления опиатов изучаются достаточно давно. В тоже время, с пониманием роли бактериальной транслокации в патогенезе ВИЧ-инфекции, потенциальное влияние опиатов на проницаемость кишечного барьера приобрело новую актуальность. В связи с увеличением продолжительности жизни больных, получающих АРВТ, бактериальная транслокация вызывает интерес не только за счёт вклада в прогрессирование заболевания, но и как причина развития хронического системного воспаления – основы вторичной соматической патологии.

Целью нашей работы было оценить связь между употреблением опиатов и рядом показателей бактериальной транслокации и хронического системного воспаления, имеющих патогенетическое и прогностическое значение в течение ВИЧ-инфекции.

Известен широкий перечень биомаркеров бактериальной транслокации: ЛПС, антитела к эндотоксину (EndoCAb), sCD14, 16S рРНК и другие. Однако именно для sCD14 показана наиболее сильная, по сравнению с другими маркерами, связь между концентрацией в крови и клиническими исходами у больных ВИЧ-инфекцией [29, 63]. Для характеристики синдрома хронического системного воспаления мы использовали определение концентраций интерлейкина-6 и Д-димера в плазме, как основных маркеров, показавших прогностическую эффективность в отношении ассоциированной с ВИЧ-инфекцией соматической патологии [28, 31, 33, 34].

В нашем исследовании впервые проведена динамическая оценка концентрации sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, страдающих зависимостью от опиатов. Для расширения представлений об отсроченных последствиях систематического употребления опиатов мы также провели анализ в группе наркопотребителей с зарегистрированной длительной ремиссией.

В исследованной выборке концентрация sCD14 в среднем (2028 нг/мл (SD608)) превышала значения у условно здоровых ВИЧ-негативных лиц (согласно литературным данным), что соответствует результатам ранее проведенных исследований у больных ВИЧ-инфекцией [89, 192].

В ходе динамического наблюдения нами выявлено значимое повышение концентрации sCD14 у активных потребителей опиатов по сравнению с контрольной группой ВИЧ-позитивных пациентов (скорректированная разность средних (СРС) 197,8 нг/мл [95%-й ДИ: 11,4; 384,2], p = 0,039). Значимых различий между больными опиатной наркоманией в ремиссии и группой контроля не выявлено (СРС 47,3 нг/мл [95%-й ДИ: -127,1; 221,8], p = 0,58). Таким образом, впервые установлено, что на фоне систематического употребления опиатов у больных ВИЧ-инфекцией более выражена бактериальная транслокация по сравнению с больными, ранее опиаты не употреблявшими, а также с пациентами в ремиссии опиатной зависимости. Даже при относительно редком употреблении наркотика (1–3 инъекции в месяц) выявлены статистически значимые различия между группами.

Известно, что хроническое поражение печени может способствовать повышению кишечной проницаемости с усилением бактериальной транслокации, главным образом вследствие формирующейся портальной гипертензии и нарушений её барьерной функции. Для потребителей инъекционных наркотиков характерна высокая инфицированность возбудителями хронических вирусных гепатитов, прежде всего, вирусом гепатита С. Наблюдаемая нами выборка больных не была исключением. Сопутствующие ХГС и/или ХГВ зарегистрировали у 87% больных. Однако лишь у небольшого числа пациентов (15%) выявили умеренный и выраженный фиброз печени. Это позволило нам практически исключить эффект хронического поражения печени и, прежде всего, оценить влияние употребления опиатов на концентрацию sCD14 в плазме крови.

Дополнительно усиливают достоверность этого наблюдения значимые различия средней концентрации sCD14 между группой активных потребителей опиатов (2222,46 нг/мл (39,02)) и пациентов в ремиссии наркотической

зависимости (2041,20 нг/мл (31,14), p=0,0001), как наиболее близкой по клинико-демографическим характеристикам, включая частоту встречаемости хронических вирусных гепатитов и уровень употребления алкоголя.

Эти результаты позволяют подтвердить гипотезу о том, что систематическое употребление опиатов непосредственно способствует усилению бактериальной транслокации из кишечника у больных ВИЧ-инфекцией. Таким образом, в работе получены новые данные, доказывающие самостоятельное значение употребления немедицинских опиатов в усилении бактериальной транслокации у ВИЧ-инфицированных наркопотребителей.

Ранее понимание того, как употребление различных опиатов влияет на бактериальную транслокацию из кишечника, было ограничено в основном исследованиями на животных. Редкие наблюдения у людей преимущественно лимитированы сообщениями о последствиях применения медицинских опиатов у ВИЧ-негативных лиц. Только в работе P. Ancuta с соавторами, посвященной вопросам связи моноцитарной активации и деменции у больных ВИЧ-инфекцией, выделена группа пациентов, употреблявших психоактивные вещества (ПАВ), включая героин [162]. Авторами выявлены более высокие уровни ЛПС в плазме пациентов данной группы по сравнению с остальными участникам исследования. В целом концентрации ЛПС и sCD14 плазмы у обследованных пациентов положительно коррелировали между собой, однако в группе потребителей ПАВ уровень sCD14 не показал значительного повышения. В то же время, исследование P. Ancuta было сфокусировано на участниках с более выраженным иммунодефицитом (CD4 менее 300 клеток/мкл, медиана в выборке – 64 клетки/мкл), а среднее число CD4-клеток значимо различалось между группами. В нашей работе, между потребителями опиатов и пациентами контрольной группы, не было существенных различий в иммунологическом статусе, что позволило снизить риск статистических погрешностей при анализе.

Прогностическая ценность определения sCD14 подтверждена в ряде работ. Так, в исследовании E. Krastinova с соавторами у 68 АРВТ-наивных больных с концентрацией sCD14 выше 1258 нг/мл в стадии первичных проявлений ВИЧ-

инфекции наблюдалось более быстрое снижение количества CD4-клеток в течение следующих 18 месяцев [32]. Также более высокие уровни sCD14 (выше 1390 нг/мл) были связаны со смертью от инфаркта миокарда в течение 3 лет наблюдения у этих больных. Karris M.Y. с коллегами показали, что из двадцати девяти больных начавших АРВТ, 12 человек, не достигших неопределяемой РНК ВИЧ после 24 недель лечения, имели значимо более высокую концентрацию sCD14 при включении в исследование (1320 (250) нг/мл), по сравнению с 17 пациентами, у которых вирусная нагрузка перестала определяться (1150 (490) нг/мл) [25]. В работе N.G. Sandler, пациенты с уровнем sCD14 2910 нг/мл и выше имели в 6 раз более высокий риск смерти в сравнении с больными с концентрацией менее sCD14 2910 нг/мл [29].

В нашей работе мы использовали пороговое прогностическое значение, приведённое в работе Г.Р. Хасановой (концентрация sCD14 в плазме крови более 2940 нг/мл), так как оно единственное определено на популяции больных в нашей стране [62, 198]. На уровне тенденции мы установили преобладание больных с повышенными значениями в выборке активных потребителей опиатов (13,6%) по сравнению с другими группами (7,8% – неактивные потребители; 4,7% – пациенты, ранее не употреблявшие опиаты). Следует принять во внимание, что использованное значение выше, представленных в исследованиях зарубежных авторов. Таким образом, выявленные повышенные значения sCD14 в группе активных потребителей могут предопределять неблагоприятный прогноз и более агрессивное течение заболевания.

Использование sCD14 в качестве прогностического показателя основывается на патогенетической связи моноцитарной активации и системного воспаления. То есть критерием адаптивности эндотоксин-опосредованной активации иммунной системы, служит факт развития/усиления системного воспаления. Поэтому, что бы говорить о патологическом характере выявленной повышенной моноцитарной активации, нашей следующей задачей было оценить показатели хронического системного воспаления.

С этой целью мы проанализировали концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови больных, употребляющих опиаты, в процессе естественного течения ВИЧ-инфекции. В первую очередь показано, что средние концентрации ИЛ-6 и Д-димера в нашей выборке больных ВИЧ-инфекцией были выше средних значений в общей ВИЧ-негативной популяции, что делает её сопоставимой с ранее проведёнными исследованиями [193–196].

Для обоих маркёров мы установили схожие закономерности распределения значений в группах больных. У активных потребителей опиатов концентрации ИЛ-6 и Д-димера в динамике двухлетнего наблюдения в среднем значимо превышали таковые у больных, опиаты не употреблявших ([ИЛ-6] скорректированное отношение средних (СОС) 2,10 пг/мл [95%-й ДИ 1,56; 2,83], $p < 0,001$; [Д-димер] СОС 1,95 мкг/мл [95% ДИ 1,43; 2,64], $p < 0,001$), а также у пациентов в ремиссии зависимости ($p < 0,0001$ и $p = 0,0075$ соответственно).

Особо следует отметить, что концентрации обоих показателей у больных, находящихся в ремиссии наркомании (1,5–4 года), хотя и были ниже, по сравнению с активными потребителями, но были значимо выше, чем у пациентов контрольной группы ([ИЛ-6] СОС 1,33 пг/мл [95%-й ДИ 1,01; 1,77], $p = 0,046$; [Д-димер] СОС 1,57 мкг/мл [95%-й ДИ 1,17; 2,1], $p = 0,004$).

Таким образом, впервые подтверждён хронический характер повышенной интенсивности системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, а также пациентов, находящихся в длительной ремиссии наркомании (1,5–4,6 лет). Наблюдаемая ассоциация даёт основания рассматривать выявленную ранее повышенную моноцитарную активацию, как неадаптивную реакцию.

При этом статистическими методами также подтверждено самостоятельное значение фактора систематического употребления опиатов в изменении значений данных маркёров, не зависимо от наличия сопутствующих вирусных гепатитов В или С и степени фиброза печени у пациентов.

При исследовании связи концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови активных потребителей опиатов с частотой употребления наркотика показано, что

данные маркёры системного воспаления значимо повышены, аналогично sCD14, даже при относительно редком, но систематическом введении наркотических опиатов (1–3 раза в месяц).

То есть, на основании полученных результатов можно говорить о том, что пороговым воздействием, которое обуславливает патологическую иммунную активацию и приводит к повышению интенсивности системного воспаления, является регулярное употребление опиатов с минимальной частотой. Не решенным, однако, остается вопрос о том, в течение какого времени формируются подобные отклонения.

Говоря о клинических исходах, следует подчеркнуть, что в проведённых ранее исследованиях у больных ВИЧ-инфекцией выявлена ассоциация между высокими значениями концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови и сердечно-сосудистой патологией, не связанными со СПИД онкологическими заболеваниями и «смертью от любых причин» [28, 31, 33]. Кроме того, B. Grund с коллегами показали, что плазменные концентрации ИЛ-6 и Д-димера повышены и ассоциированы с развитием вторичной соматической патологии даже на фоне успешной АРВТ [34].

Заслуживают обсуждения причины высокой концентрации биомаркёров системного воспаления у больных в ремиссии опиатной зависимости по сравнению с пациентами, не употребляющими наркотики, при отсутствии между группами значимых различий концентрации sCD14, как маркёра транслокации эндотоксина. Среди них следует указать возможное сохранение патологической иммунной активации даже после прекращения воздействия опиатов в течение неопределённого срока. Кроме того, могут иметь значение дисбиотические нарушения в кишечнике, если предположить, что бактериальная транслокация патологическая в своих качественных (но не количественных) характеристиках, ведёт к усилению системного воспаления. Независимо от причин данного явления, сам факт повышенной интенсивности и персистенции системного воспаления у пациентов, отказавшихся от употребления опиатов, может иметь негативное прогностическое значение для данной группы больных.

Оценка системного воспалительного статуса в условиях клинического обсервационного исследования, несомненно, имеет свои ограничения в части определения причинно-следственных связей, позволяя говорить лишь об ассоциациях. Так нами показана ассоциация между усиленной ЛПС-опосредованной моноцитарной активацией и интенсивностью системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией на фоне систематического употребления опиатов. Следует признать, что в литературных источниках описана активация иммунной системы под воздействием различных веществ из группы опиоидов, в том числе, за счёт прямого воздействия на опиоидные рецепторы иммунных клеток [49], и, несомненно, данный патогенетический механизм вносит вклад в системный воспалительный ответ. Однако полученные нами данные указывают на вклад бактериальной транслокации в генез хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

Известные патологические механизмы, участвующие в формировании повышенной проницаемости кишечного барьера под воздействием опиатов, такие как нарушения локального иммунного реагирования и дисбиотические процессы [55–57, 116, 167–169], имеют потенциал к самоподдержанию. Проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для микроорганизмов становится актуальным предметом исследований в связи с возрастающим вниманием к многофункциональной роли микробиома. В частности представляет интерес более полное понимание механизмов реактивности и адаптационной способности макроорганизма.

В качестве первого шага в этом направлении мы уделили внимание малоизученному аспекту бактериальной транслокации: качественно-количественному составу бактериальных метаболитов в плазме и их принадлежности конкретным микроорганизмам.

На сегодняшний день в патогенезе ВИЧ-инфекции бактериальная транслокация рассматривается преимущественно как неспецифический процесс, запускающий иммунную активацию. Подтверждением этому служит традиционное определение в качестве основных её маркеров концентраций ЛПС,

sCD14 и антител к эндотоксину в крови, отражающих только количество циркулирующих бактериальных продуктов. Принадлежность отдельных микробных компонентов конкретным микроорганизмам, как правило, не оценивается.

Однако «персонифицированный» подход к транслокации микробных метаболитов позволяет расширить представление о роли дисбиоза как системного процесса, а именно о взаимосвязи между нарушением микробиотических отношений внутри того или иного биотопа и иммунным реагированием в целом.

В нашей работе дана пилотная характеристика спектра бактериальных метаболитов в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты.

В исследованных образцах преобладали метаболиты резидентов кишечной микробиоты: комменсалов родов *Lactobacillus* и *Ruminococcus* и условно-патогенных микроорганизмов родов *Prevotella* и *Clostridium,* что даёт первичное представление о дисбиотических процессах ассоциированных с коморбидностью. Наблюдение интересно в свете описанного у больных ВИЧ-инфекцией специфичного кишечного дисбиоза с выраженным дефицитом микроорганизмов, обладающих противовоспалительным потенциалом (*Lactobacillus spp*., *Ruminococcus spp.*), и повышенной заселенностью бактериями рода *Prevotella,* известными, напротив, своими проинфламаторными свойствами [124, 125, 129, 130, 199]. Не решённым остается вопрос о том, может ли активность транслокации отдельных бактериальных видов быть регулируемой и есть ли у иммунной системы механизмы, обеспечивающие избирательное поступление во внутреннюю среду «противовоспалительных» бактериальных метаболитов.

В это связи следует привести результаты исследования Z. Klase [200] с соавторами, которые в 2015 году путём сравнения количественных и качественных характеристик флоры в биоптатах толстой кишки, мезентериальных лимфатических узлов и печени макак-резус, инфицированных ВИО, выявили, что: 1) транслоцирующиеся микроорганизмы не являлись прямым отображением кишечного пристеночного сообщества;

2) преимущественно за пределами кишечника определялись представители типа *Proteobacteria*;

3) транслокация бактериального типа *Proteobacteria* не зависела от вирусной нагрузки ВИО, но позитивно коррелировала с числом активированных CD4-лимфоцитов.

На основании полученных данных исследователи сделали предположение, что бактерии, преодолевающие кишечный барьер, обладают особыми свойствами, определяющими их способность к транслокации. Это положение вполне соотносится с теорией гомеостаза молекул микробного происхождения [96].

Принципиальным для нас было выделение молекулярных маркёров представителей кишечной микробиоты, но обнаружены и вызывают интерес также повышенные концентрации метаболитов микроорганизмов, населяющих другие биотопы.

В частности, во всех исследованных образцах плазмы выявлено высокие расчётные концентрации преимущественно кожных симбионтов *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. На данном основании можно предполагать, что регулярные немедицинские парентеральные вмешательства, с характерным для наркопотребителей не соблюдением мер асептики, служат дополнительным источником поступления во внутреннюю среду организма молекулярных бактериальных компонентов. Подтверждение этого также служит выявление во всех образцах высокой концентрации молекулярных маркёров сапрофитов рода *Nocardia*. В ретроспективном исследовании 18 случаев нокардиоза у больных ВИЧ-инфекцией J. Santos с коллегами, в качестве фактора риска развития данной оппортунистической инфекции, выявили инъекционное употребление наркотических веществ [201]. В целом описанные в литературе случаи нокардиоза у больных в стадии СПИДа, протекали часто как локальные кожные и/или с вовлечение мягких тканей процессы, встречались генерализованные формы, а также течение с изолированным поражением легких [201–204].

Кроме того, в исследуемых нами образцах крови выявлено повышение концентрации метаболитов *Streptococcus mutans*. Данный микроорганизм населяет

ротовую полость, являясь основным патогеном, ответственным за развитие дентального кариеса. Ранее показана ассоциация ВИЧ-инфекции и значительного повышение уровня *S. mutans* в слюне [205]. Наши результаты, таким образом, дополнительно подчеркивают усиление транслокации не только из кишечника, но и из других биотопов организма при ВИЧ-инфекции, вследствие повсеместного ослабления защитных барьеров слизистых оболочек.

Обобщая современные представления о взаимодействии многоклеточных организмов и населяющей их микробиоты, бактериальную транслокацию целесообразно рассматривать как физиологический процесс, основным биологическим смыслом которой является поддержание симбиотического взаимодействия. Различные экзо- и эндогенные факторы могут нарушать адаптивность данного процесса, обуславливая гиперергическую по интенсивности, либо надпороговую персистирующую во времени иммунную активацию. Патогенетическим следствием этого является системная воспалительная реакция, протекающая, в зависимости от условий, по типу синдрома острого или хронического системного воспаления.

Подводя итоги нашего исследования, следует отметить, что нами раскрыты новые патогенетические аспекты коморбидного течения ВИЧ-инфекции и зависимости от опиатов. Полученные результаты расширяют представления о влияния опиатов на процессы липополисахарид-опосредованной стимуляции моноцитов у больных ВИЧ-инфекцией**,** как основном известном механизме, реализующим патофизиологический потенциал бактериальной транслокации. Определение концентраций sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови с учётом клинических и анамнестических данных о наркопотреблении способствуют оптимизации мониторирования течения заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

Кроме того, выявленные патогенетические механизмы, раскрывают потенциал терапевтических воздействий направленных на снижение интенсивности бактериальной транслокации и хронического системного воспаления для улучшения исходов и прогноза течения ВИЧ-инфекции у потребителей опиатов. Прежде всего, следует отметить, что АРВТ приводит к

снижению концентрации большинства системных воспалительных маркеров и активации моноцитов, что подтверждено многочисленными исследованиями [10, 72, 134]. Таким образом, больные ВИЧ-инфекцией, употребляющие или употреблявшие опиаты, являются приоритетной группой для раннего назначения АРВТ.

Тем не менее, известно также, что антиретровирусные препараты лишь частично восстанавливают барьерные функции кишечника, и показатели бактериальной транслокации и хронического системного воспаления у пациентов на фоне изолированной АРВТ редко достигают уровней, сопоставимых с ВИЧ-негативными лицами [10, 74, 135]. Это объясняется глубокими структурными повреждениями кишечного барьера, которые имеют место у больных с длительным стажем инфекционного процесса [74]. В этой связи отдельного внимания заслуживают патогенетические методы лечения, направленные на коррекцию защитных свойств слизистой оболочки кишечника и уменьшение абсорбции эндотоксина. В достижении этих целей ранее показаны значимые лечебные эффекты комплексного воздействия с использованием пробиотиков и энтеросорбентов [133, 148, 179, 206]. В частности у больных ВИЧ-инфекцией приём препаратов данных групп способствовал снижению маркёров бактериальной транслокации, иммунной активации и системного воспаления [139]. Это подчеркивает целесообразность их использования в терапии ВИЧ-инфицированных активных потребителей опиатов, как группы с патогенетически обусловленным более существенным повреждением кишечного барьера.

Таким образом, принимая во внимание результаты нашего исследования в курации больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, обоснованы подходы, направленные на защиту и восстановление функциональных свойств слизистой оболочки кишечника, а также снижение интенсивности хронического системного воспаления, включая раннее назначение АРВТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, установлено стойкое значимое повышение концентрации sCD14 по сравнению с больными ранее никогда не употреблявшими опиаты (скорректированная разность средних 197,8 нг/мл [ДИ: 11,4; 384,2], p = 0,039), что свидетельствует о влиянии систематического употреблении опиатов на усиление бактериальной транслокации из кишечника. Даже относительно редкое систематическое употребление опиатов (1–3 инъекции в месяц) ведёт к значимому повышению концентрации sCD14.
2. У пациентов, систематически употребляющих опиаты, и у неактивных потребителей при продолжительной ремиссии опийной зависимости (1,5–4 года) средняя концентрация ИЛ-6 и Д-димера значимо выше, чем у больных, ранее никогда не употреблявших опиаты (скорректированное отношение средних [ИЛ-6] 2,10 пг/мл [ДИ 1,56; 2,83], p < 0,001 и 1,33 пг/мл [ДИ 1,01; 1,77], p = 0,046; [Д-димер] 1,95 мкг/мл [ДИ 1,43; 2,64], p < 0,001 и 1,57 мкг/мл [ДИ 1,17; 2,10], p = 0,004, соответственно), что подтверждает связь выраженного хронического системного воспаления с опийной зависимостью.
3. У больных в ремиссии опийной зависимости не выявлено повышения концентрации sCD14 по сравнению с пациентами, никогда не употреблявшими опиаты; концентрации ИЛ-6 и Д-димера были значимо ниже, чем у активных потребителей (p < 0,0001 и p = 0,0075, соответственно), что подтверждает роль опиатов в развитии бактериальной транслокации и сопутствующего ей системного воспаления.
4. Сопутствующие хронические гепатиты B и/или C, с учётом степени фиброза печени, у больных ВИЧ-инфекцией не влияют на связь между употреблением опиатов и концентрацией sCD14, ИЛ-6 и Д-димера.
5. У больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, установлено повышение в плазме крови концентрации метаболитов микроорганизмов, свидетельствующих о дисбиозе кишечного биотопа, с преобладанием

условно-патогенных микроорганизмов родов *Prevotella* и *Clostridium.* Выявлены повышенные концентрации метаболитов микроорганизмов, преимущественно населяющих другие биотопы (симбионты кожи - *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, слизистой оболочки полости рта - *Streptococcus mutans*; сапрофиты рода *Nocardia*), что отражает общее снижение защитных свойств внешних физиологических барьеров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано приоритетное раннее назначение АРВТ больным ВИЧ-инфекцией с сопутствующей опийной зависимостью с целью снижения интенсивности хронического системного воспаления.
2. В схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, следует включать методы коррекции, направленные на восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника для уменьшения бактериальной транслокации (пробиотики, энтеросорбенты).
3. При расширении рутинного обследования, с целью мониторирования сочетанного течения ВИЧ-инфекции и опийной зависимости, следует определять концентрации sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови.
4. Рекомендовано определение качественного состава представителей микробиоты кишечника, метаболиты которых представлены в крови, для повышения информативности результатов оценки бактериальной транслокации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Больные ВИЧ-инфекцией, употребляющие опиаты, в общей популяции ЛЖВ остаются одной из ключевых групп. Эффективные подходы к профилактике инфицирования и лечению заболевания в этой группе пациентов способны улучшить позиции в борьбе с эпидемией в целом. Все без исключения актуальные направления развития помощи потребителям ПАВ (поиск новых стратегий повышения приверженности диспансерному наблюдению и лечению; мультидисциплинарный подход к ведению больных; разработка и внедрение эффективных методов поддержания ремиссии и др.) требуют понимания патофизиологических особенностей течения ВИЧ-инфекции на фоне наркотической зависимости.

Полученные нами результаты показывают перспективность дальнейшего изучения патогенеза и взаимовлияния коморбидных состояний через призму патологической иммунной активации на фоне повышенной бактериальной транслокации и дисбиотических отклонений. Потенциально эффективным выглядит расширенный подход, включающий оценку влияния ВИЧ и опиатов на работу коммуникативной системы «кишечник-мозг». Поскольку в основе бинаправленной связи между микробиотой кишечника и центральной нервной системой лежат иммунные, нейронные и эндокринные механизмы [207, 208], данная система, на наш взгляд, наиболее полно объединяет в себе различные звенья общего патологического процесса. Ожидаемые преимущества данной методологии заключаются в том, что функциональное единство оси, позволит предсказывать закономерности течения коморбидности.

Так, заслуживает внимания влияние повышенной иммунной активации на выраженность деменции и когнитивных расстройств у потребителей опиатов [53, 162], а также возможности коррекции данных состояний посредством восстановления функционального состояния кишечника.

Кроме того, полученные данные об усилении ЛПС-индуцированной моноцитарной активации на фоне систематического употребления опиатов, ставят

вопрос о потенциальных нежелательных явлениях препаратов, используемых для заместительной терапии опиоидной зависимости (метадон и другие).

Выявленная сохраняющаяся активность хронического системного воспаления у пациентов в ремиссии наркомании подчеркивает, что этот относительно новый, формирующийся пул пациентов требует к себе внимательного отношения, так как лучшее понимание последствий длительного употребления опиатов содержит в себе потенциал для оптимизации подходов к лечению этих больных.

В последующих исследованиях целесообразно также уделить отдельное внимание динамике рассмотренных показателей бактериальной транслокации и системного воспаления на фоне АРВТ в популяции потребителей опиатов.

Проведённая в нашей работе оценка картины бактериальных метаболитов в плазме крови в ограниченной выборке ВИЧ-инфицированных активных потребителей опиатов укрепила базис для применения методологии в последующих исследованиях у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе в сопоставлении с иммунологическими и вирусологическими параметрами. Более отдалённой целью служит расширение дискуссионного поля бактериальной транслокации: от количественных к качественным характеристикам, от кишечного биотопа к другим локациям, от патологической роли к физиологии иммунорегуляции. В перспективе развития - более глубокое пониманием кооперации микробиом-хозяин: не только наблюдение «встреч у физиологических барьеров», но расшифровка «двустороннего диалога» во внутренней среде. Как итог, исследование способности бактериальных метаболитов снижать интенсивность системного воспаления может стать базисом для разработки способов подавления патологической иммунной активации у больных ВИЧ-инфекцией в целом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВИО – вирус иммунодефицита обезьян

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН ВИЧ – вирусная нагрузка ВИЧ-1

ГХ–МС – газовая хроматография с масс-спектрометрией

ДИ – доверительный интервал

ИА – иммунная активация

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

КЛЦМ – киназа легкой цепи миозина

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

ЛПС – липополисахарид

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПАВ – психоактивные вещества

ПВТ – противовирусная терапия

СОС – скорректированное отношение средних

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРС – скорректированная разность средних

ХГС – хронический гепатит С

ХГВ – хронический гепатит В

ХСВ – хроническое системное воспаление

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа

ЭНС – энтеральная нервная система

Anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

FIB-4 – индекс Fibrosis-4

F0 – фиброз печени отсутствует

F1 – слабый фиброз печени

F2 – умеренный фиброз печени

F3 – тяжелый фиброз печени

F4 – цирроз печени

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

MAMPs – (англ. microbe associated molecular patterns) микроб-ассоциированные молекулярные паттерны

Me – медиана

sCD14 – (англ. soluble CD14) растворимый рецептор CD14

SD – (англ. standard deviation) стандартное отклонение

TLR – (англ. toll-like receptor) toll-подобный рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г. / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. – 2 с.

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

3. Киржанова, В.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2015–2016 годах: Статистический сборник / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, В.Н. Киржанов, О.В. Сидорюк. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2017. – 183 с.

4. Hazenberg, M.D. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS / M.D. Hazenberg, S.A. Otto, B.H. van Benthem et al. // AIDS. – 2003. – Vol. 17. – P. 1881-1888.

5. Silvestri, G. Turnover of lymphocytes and conceptual paradigms in HIV infection / G. Silvestri, M.B. Feinberg // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 821-824.

6. Deeks, S.G. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load / S.G. Deeks, C.M. Kitchen, L. Liu et al. // Blood. - 2004. – Vol. 104. – P. 942-947.

7. Miedema, F. Immune activation and collateral damage in AIDS pathogenesis / F. Miedema, M.D. Hazenberg, K. Tesselaar, D. van Baarle, R.J. de Boer, J.A. Borghans // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4(298). P. 1-14.

8. Paiardini, M. HIV-associated chronic immune activation / M. Paiardini, M. Müller-Trutwin // Immunol Rev. – 2013. – Vol. 254(1). – P. 78-101.

9. Hsu, D. Chronic Immune Activation in HIV (chapter): Encyclopedia of AIDS D. Hsu, I. Sereti; Editors: T.J. Hope, D. Richman, M. Stevenson. – New York: Springer-Verlag, 2018.

https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-1-4614-9610-6_178-1.pdf

10. Brenchley, J.M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV/ J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker, T.E. Asher, G. Silvestri et al.// Nat. Med. – 2006. – V. 12. – P.1365 - 1371.

11. Brenchley, J.M. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis / J.M. Brenchley, D.C. Douek // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2008. –Vol. 3. – P. 356-361.

12. Nowroozalizadeh, S. Microbial translocation correlates with the severity oh both HIV-1 and HIV-2 infections / S. Nowroozalizadeh, F. Mansson, Z. da Silva et al. // J. Infect. Dis. - 2010. –Vol. 201(8). – P. 1150-1154.

13. Marchetti, G. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count / G. Marchetti, C. Tincati, G. Silvestri // AIDS. – 2011. V. 25 (11). – P.1385-1394.

14. Klatt, N.R. Microbial translocation, immune activation and HIV disease / N.R.Klatt, N.T. Funderburg, J.M. Brenchly // Trends Microbiol. – 2013. – Vol. 21(1). – P. 6-13.

15. Guadalupe, M. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy / M. Guadalupe, E. Reay, S. Sankaran et al. // J. Virol. – 2003. – Vol. 77(21). – P. 11708-11717.

16. Mehandru, S. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection / S. Mehandru, M.A. Poles, K. Tenner-Racz et al. // PLoS Med. Dec 5 2006. – Vol. 3(12). – e484.

17. Hsu, D.C. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies / D.C. Hsu, I. Sereti, J. Ananworanich // AIDS Research and Therapy. – 2013. – Vol.10(29).

https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-6405-10-29

18. Dalgleish, A.G. Chronic immune activation and inflammation in the pathogenesis of AIDS and cancer / A.G. Dalgleish, K.J. O'Byrne // Adv. Cancer Res. – 2002. – Vol.84. – P. 231-276.

19. Phillips, A.N. The role of HIV in serious diseases other than AIDS / A.N. Phillips, J. Neaton, J.D. Lundgren // AIDS. –2008. – Vol. 22(18). – P.2409-2418.

20. Deeks, S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging / S.G. Deeks // Ann. Rev. Med. – 2011. – Vol.62. – P.141-155.

21. Croxford S. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort / S. Croxford, A. Kitching, S. Desai et al. // The lancet public health. – 2017. – Vol. 2(1). – P. 35-46.

22. Hart, B.B. Inflammation-related morbidity and mortality among HIV-positive adults: how extensive is it? / B.B. Hart, A.D. Nordell, J.F. Okulicz et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2018. – Vol. 77(1). – P. 1-7.

23. Dawood, H. Mortality and treatment response amongst HIV-infected patients 50 years and older accessing antiretroviral services in South Africa / H. Dawood, R. Hassan-Moosa, N.Y. Zuma, K. Naidoo // BMC Infect. Dis. – 2018. – Vol.18(1) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894176/pdf/12879_2018_Article_3083.pdf

24. Lederman, M.M. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells / M.M. Lederman, L. Calabrese, N.T. Funderbur et al. // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204(8). – P. 1217-1226.

25. Karris, M.Y. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection / M.Y. Karris, Y. Kao, D. Patel et al. // AIDS (London, England). – 2014. – Vol. 28(6). – P. 841-849.

26. Shete, A. Incomplete functional T-cell reconstitution in immunological non-responders at one year after initiation of antiretroviral therapy possibly predisposes them to infectious diseases / A. Shete, S. Dhayarkar, S. Sangale et al. // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 81. – P. 114-122.

27 . Lien, E. Elevated levels of serum-soluble CD14 in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: correlation to disease progression and clinical events / E. Lien, P. Aukrust, A. Sundan, F. Müller, S.S. Froland and T. Espevik // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 2084-2092.

28. Kuller, L.H. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / L.H. Kuller, R. Tracy, W. Belloso, S. De Wit et al. // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5(10). – e203.

29. Sandler, N.G. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection / N.G. Sandler, H. Wand, A. Roque et al. // J. Infect. Dis. – 2011. Vol. 203(6). – P. 780-790.

30. Tanaka, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2014. – Vol. 6(10). – a016295.

31. Young, L.C. Relationship between inflammatory and coagulation biomarkers and cardiac autonomic function in HIV-infected individuals / L.C. Young, M.P. Roediger, G. Grandits et al. // Biomarkers in medicine. – 2014. – Vol. 8(9). – P. 1073-1083.

32. Krastinova, E. High soluble CD14 levels at primary HIV-1 infection predict more rapid disease progression / E. Krastinova, C. Lecuroux, C. Leroy, R. Seng, A. Cabie et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 212(6). – P. 909-913.

33. Borges, Á.H. Interleukin 6 is a stronger predictor of clinical events than high-sensitivity C-Reactive protein or D dimer during HIV infection / Á.H. Borges, J.L. O'Connor, A.N. Phillips et al. // J. Infect. Dis., 2016. – Vol. 214. – P. 408-416.

34. Grund, B. Relevance of Interleukin-6 and D-dimer for serious non-AIDS morbidity and death among HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy / B. Grund, J.V. Baker, S.G. Deeks et al. // PLoS One. – 2016. – Vol.11. – e0155100.

35. Farmer, A.D. Narcotic bowel syndrome / A.D. Farmer, J. Gallagher, C. Bruckner-Holt et al. // The Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2017. –Vol. 2(5). – P. 361-368.

36. Poulsen J.L. The Impact of Opioid Treatment on Regional Gastrointestinal Transit / J.L. Poulsen, M. Nilsson, C. Brock, T.H. Sandberg et al. // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2016. – Vol. 22(2). – P. 282-291.

37. Grunkemeier, D.M. The Narcotic Bowel Syndrome: Clinical Features, Pathophysiology and Management / D.M.S. Grunkemeier, J.E. Cassara, C.B. Dalton et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5(10). – P. 1126-1122.

38. Kapadia, F. The role of substance abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations / F. Kapadia, D. Vlahov, R.M. Donahoe, G. Friedland // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 41. – P. 1027-34.

39. Lucas, G.M. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy / G.M. Lucas, M. Griswold, K.A. Gebo, J. Keruly, R.E. Chaisson, R.D. Moore // American Journal of Epidemiology. – 2006. – Vol. 163(5). – P. 412–420.

40. Roy, S. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections / S. Roy, J. Ninkovic, S. Banerjee, R.G. Charboneau, S. Das, R. Dutta, V.A. Kirchner et al. // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2011. – Vol. 6(4). – P. 442-465.

41. Smith, D.B. Brain viral burden, neuroinflammation and neurodegeneration in HAART-treated HIV positive injecting drug users / D.B. Smith, P. Simmonds, J.E. Bell // J Neurovirol. – 2014. – Vol. 20(1). – P. 28-38.

42. Arnsten, J.H. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users / J.H. Arnsten, P.A. Demas, R.W. Grant, M.N. Gourevitch et al. // J. Gen. Intern. Med. – 2002. – Vol.17(5). – P. 377-381.

43. Levi-Minzi, M.A. HIV stigma among substance abusing people living with HIV/AIDS: implications for HIV treatment / M.A. Levi-Minzi, H.L. Surratt // AIDS Patient Care STDs. – 2014. – Vol. 28(8). – P. 442-451.

44. Hinkin, C.H. Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals / C.H. Hinkin, T.R. Barclay, S.A. Castellon et al. // AIDS Behav. –2007. – Vol. 11(2). – P.185–194.

45. Peterson, P.K. Suppression of human peripheral blood mononuclear cell function by methadone and morphine / P.K. Peterson, G. Gekker, C. Brummitt, P. Pentel et al. // J. Infect. Dis. –1989. – Vol. 159(3). – P. 480-487.

46. Lockwood, L.L. Morphine-induced decreases in in vivo antibody responses // L.L. Lockwood, L.H. Silbert, M. Fleshner, M.L. Laudenslager, L.R. Watkins, S.F. Maier // Brain. Behav. Immun. – 1994. – Vol. 8(1). – P. 24-36.

47. Nair, M.P. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes / M.P. Nair, S.A. Schwartz, R. Polasani, J. Hou, A. Sweet et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. –1997. – Vol. 4(2). – P. 127-132.

48. Alonzo, N.C. Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers / N.C. Alonzo, B.M. Bayer // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 16(3). – P. 553-569.

49. Wang, J. Opiate abuse, innate immunity, and bacterial infectious diseases / J. Wang, R.A. Barke, J. Ma, R. Charboneau, S. Roy // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2008. – Vol. 56(5). – P. 299-309.

50. Friedman, H. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse / H. Friedman, C. Newton, T.W. Klein // Clinical microbiology reviews. – 2003. – Vol.16(2). – P. 209-219.

51. Cabral, G.A. Drugs of abuse, immune modulation, and AIDS / G.A. Cabral // Neuroimmune Pharmacol. – 2006. – Vol. 1. – P. 280-295.

52. Liang, X. Opioid System modulates the immune function: A Review / X. Liang, R. Liu, C. Chen, F. Ji, T. Li // Transl. Perioper. Pain Med. – 2016. – Vol. 1(1). – P. 5-13.

53 . Dutta, R. Mechanism(s) involved in opioid drug abuse modulation of HAND / R. Dutta, S. Roy // Curr. HIV Res. – 2012– Vol. 10(5) – P. 469–477.

54. Chan, Y.Y. Inflammatory response in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment / Y.Y. Chan, S.N. Yang, J.C. Lin, J.L. Chang, et al. // Psychiatry research. – 2015. – Vol. 226(1). – P. 230-234.

55. Wang, F. Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids / F. Wang, S. Roy // Toxicol. Pathol. –2017. – Vol. 45. – P. 150-156.

56. Wang, F. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model / F. Wang, J. Meng, L. Zhang, T. Johnson et al. // Scientific Reports. –2018. – Vol. 8. – e 3596.

57. Lee, K. The gut microbiota mediates reward and sensory responses associated with regimen-selective morphine dependence / K. Lee, H.E. Vuong, D.J. Nusbaum, E.Y. Hsiao et al. // Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43(13). – P. 2606-2614.

58. Hilburger, M. E. Morphine induces sepsis in mice / M. E. Hilburger, M.W. Adler, A.L. Truant, J.J. Meissler et al. // J. Infect. Dis. – 1997. – V.176. – P.183–188.

59. Babrowski, T. Pseudomonas aeruginosa virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration / T. Babrowski, C. Holbrook, J. Moss, L. Gottlieb et al. // Ann. Surg. – 2012. – V.255(2). – P.386–393.

60. Meng, J. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner / J. Meng, H. Yu, J. Ma, J. Wang, S. Banerjee et al. // PLoS ONE. – 2013. – V.8(1). – e54040.

61. Sindberg, G. M. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut / G. Sindberg, U. Sharma, S. Banerjee, V. Anand et al. // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2014. – V.10. – P.74-87.

62. Хасанова, Г.Р. Клинико-патогенетические аспекты системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией: дис. … д-ра мед. наук: 14.01.09 / Хасанова Гульшат Рашатовна. – Казань, 2014. – 292 с.

63. Romero-Sánchez, M. Different biological significance of sCD14 and LPS in HIV-infection: importance of the immunovirology stage and association with HIV-disease progression markers / M. Romero-Sánchez, A. González-Serna, Y.M. Pacheco, S. Ferrando-Martínez et al. // J Infect. – 2012. – Vol. 65(5) – P. 431-438.

64 . Tanaka, T. The biology and medical implications of interleukin-6 / T. Tanaka, T. Kishimoto // Cancer Immunol. Res. –2014. – Vol. 2. – P. 288-294.

65 . Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П. Фам. - М.: Р. Валент, 2010. – 490 с.

66. Buchacz, K. Changes in the clinical epidemiology of HIV-infection in the United States. Implication for the clinician / K. Buchacz, M. Rangel., R. Blacher et al. // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2009. – Vol.11. – P. 75-83.

67. UNAIDS global HIV Report 2017. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book

68. Smith, S.J. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011(D:A:D): a multicohort collaboration / S.J. Smith, L. Ryom, R. Weber et al. // The Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 241-248.

69. Kelesidis, T. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation; association and progression of subclinical atherosclerosis in HIV-infection / T. Kelesidis, M.A. Kendall, O.O. Yang et al. // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206(10). – P. 1558-1567.

70. Castellon, X. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction / X. Castellon, V. Bogdanova // Aging Dis. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 81-89.

71. Steyers, C.M. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases / C.M. Steyers, F.J. Miller // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15(7). – P.11324-11349.

72. Jiang, W. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang , M.M. Lederman, P. Hunt et al. // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 199. – P. 1177-1185.

73 . Ascher, M.S. AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis / M.S. Ascher, H.W. Sheppard // Clin. Exp. Immunol. – 1988. – Vol. 73. – P. 165-167.

74. Brenchley, J.M. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? / J.M. Brenchley, D.A. Price, D.C. Douek // Nat. Immunol. - 2006. – Vol.7. – P. 235–239.

75. Подопригора, Г.И. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты / Г.И. Подопригора, Л.И. Кафарская, Н.А. Байнов, А.Н. Шкопоров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, N 6. – С. 640-650.

76. Кожевникова, Е.Н. Микрофлора кишечника как орган иммунитета / Е.Н. Кожевникова, Л.И. Елезова, С.В. Николаева // Consilium medicum/ Педиатрия. – 2014. – N 3. – С.15-19.

77 . Никонов, Е.Л. Микробиота: монография // Е.Л. Никонов, Е.Н. Попова. – М.: Медиа Сфера, 2019. – 256 с.

78. Подопригора ГИ. Медицинская гнотобиология // Г.И. Подопригора. – М.: МИА. – 2003. – 272 с.

79 . Мечников, И.И. Исследования о мезодермальных фагоцитах некоторых позвоночных животных / И.И. Мечников // Русская медицина. – 1883. – N 1. – С. 3-5.

80. Rock, F.L. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. F. L. Rock, G. Hardiman, , J.C. Timans, , R.A. Kastelein, J.F. Bazan // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 588-593.

81. Jean-Baptiste, E. Cellular mechanisms in sepsis / E. Jean-Baptiste // J. Intensive Care Med. – 2007. – Vol.22. – P. 63-72.

82. Solinas, G. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation / G. Solinas, G. German, A. Mantovani, P. Allavena // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol.86. – P. 1065-1073.

83. MacFie, J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis / J. MacFie // British Medical Bulletin. – 2005. – Vol. 71(1). – P. 1-11.

84. Lichtfuss, G.F. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection / G.F. Lichtfuss, J. Hoy, R. Rajasuriar et al. // Biomark. Med. – 2011. – Vol. 5. – P. 171-186.

85. Плужников, Н.Н. Микроэкология: фундаментальные и прикладные проблемы: монография / Н.Н. Плужников, Я.А. Накатис, О.Г. Хурцилава. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. — 304 с.

86. Бондаренко, В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции / В.М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2013. – N 3. – С. 1-20.

87. Hiki, N. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / N.Hiki., D. Berger, C. Prigl et al. // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P.1135-1141.

88. Ramana, K.V. Presepsin: a novel and potential diagnostic biomarker for sepsis / K.V. Ramana, V.B. Pinnelli, S. Kandi, et al. American Journal of Medical and Biological Research. – 2014. – Vol. 2(4). – P. 97-100.

89. Funderburg, N.T. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation / N.T. Funderburg, E. Mayne et al. // Blood. – 2010– Vol. 115(2) – P. 161-167.

90. Мешков, М.А. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома / М.А. Мешков, И.А. Аниховская, М.М. Яковлева, М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2005. – Т. 31(6). – С. 91-96.

91. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6(4). – С. 9-21.

92. Smith, B.J. Induction of cardiovascular pathology in a novel model of low-grade chronic inflammation / B.J. Smith, S.A. Lightfoot, M.R. Lerner et al. // Cardiovasc. Pathol. – 2009. – Vol. 18. – P. 1-10.

93. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // N. Eng. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P.115-126.

94. TLR4/Asp299Gly, CD14/C-260T, plasma levels of the soluble receptor CD14 and the risk of coronary heart disease: The PRIME Study / P.E. Morange, L. Tiret, N. Saut et al. // Eur. J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 12. – P. 1041-1049.

95. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14(1-2). – С. 9-20.

96. Белобородова, Н.В. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с организмом хозяина / Н.В. Белобородова, Г.А. Осипов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1999. – N 7. – С. 25-31.

97. Weber, G. Differential modulation of the effects of lipopolysaccharide on macrophages by a major outer membrane protein of Proteus mirabilis. Weber G., Link F., Ferber E. et al. // J.Immunol. – 1993. Vol. 151. – P. 415-424.

98. Осипов, Г.А. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс спектрометрии микробных маркеров / Г.А. Осипов, Г.Г. Родионов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – Т. 2. – С. 43-53.

99. Arpaia, N. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation / N. Arpaia, C. Campbell, X. Fan et al. // Nature. – 2013. – Vol. 504(7480). – P. 451-455.

100. Smith, P.M. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith, M.R. Howitt, N. Panikov et al. // Science. – 2013. – Vol. 341(6145). – P. 569-573.

101 . Bartolomaeus, H. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage / H. Bartolomaeus, A. Balogh, M. Yakoub, S. Homann et al. // Circulation. – 2019. – Vol. 139(11). – P. 1407-1421.

102. Guy-Grand, D. Gut intraepithelial T lymphocytes / D. Guy-Grand, P. Vassalli //Curr. Opin. Immunol. – 1993. – Vol. 5(2). – P. 247-252.

103. Poles, M.A. A preponderance of CCR5(+) CXCR4(+) mononuclear cells enhances gastrointestinal mucosal susceptibility to human immunodeficiency virus type 1infection / M.A. Poles, J. Elliott, P. Taing // J. Virol. – 2001. – Vol. 75(18). – P. 8390-8399

104. Falk, P.G. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology / P.G. Falk, L.V. Hooper, T. Midtvedt, J.I. Gordon // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 62(4). – P. 1157–1170.

105. Berg, R.D. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model / R.D. Berg, A.W. // Garlington. Infect Immun. – 1979. –Vol. 23(2). – P. 403-411.

106. Assimakopoulos, S.F. Enterocytes' tight junctions: From molecules to diseases / S.F. Assimakopoulos, I. Papageorgiou, A. Charonis // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2011. – Vol. 2(6). – P.123-137.

107. Konig, J. Human intestinal barrier function in health and disease / J. Konig, J. Wells, P.D. Cani, C.L. Garcia-Rodenas et al. // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2016. – Vol.7(10). – e196.

108. Assimakopoulos, S.F. Intestinal barrier dysfunction in HIV infection: pathophysiology, clinical implications and potential therapies / S.F. Assimakopoulos, D. Dimitropoulou, M. Marangos, C.A. Gogos // Infection. – 2014. – Vol. 42(6). – P. 951–959.

109. Tincati, C. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection / C. Tincati, D.C. Douek, G. Marchetti //AIDS Research and Therapy. –2016. – Vol. 13. – e19.

110. Brenchley, J.M. HIV infection and the gastrointestinal immune system / J.M. Brenchley, D.C. Douek // Mucosal Immunol. - 2008. – Vol. 1. – P. 23-30.

111. Okoye, A.A. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure / A.A. Okoye, L.J. Picker // Immunol. Rev. – 2013. – Vol. 254(1). – P. 54-64.

112. Zeitz, M. Lymphocytes isolated from the intestinal lamina propria of normal nonhuman primates have increased expression of genes associated with T-cell activation / M. Zeitz, W.C. Greene, N.J. Peffer, S.P. James. Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94(3). – P. 647-655.

113. Veazey, R.S. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection / R.S. Veazey, M. DeMaria, L.V. Chalifoux et al. // Science. R.S. Veazey R.S. Veazey – 1998. – Vol. 280(5362). – P. 427-431.

114. Brenchley, J.M. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract / T.W. Schacker, L.E. Ruff, D.A. Price, J.H. Taylor et al. // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 200(6). – P.749-759.

115. Sankaran, S. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration / S. Sankaran, M.D. George, E. Reay et al. // J. Virol. – 2008. – Vol. 82(1). – P. 538-545.

116. Meng, J. Disruption of gut homeostasis by opioids accelerates HIV disease progression / J. Meng, G.M. Sindberg, S. Roy // Front. Microbiol. –2015. – Vol. 6. – e 643.

117. Mahajan, S.D. Tight junction regulation by morphine and HIV-1 tat modulates blood-brain barrier permeability // S.D. Mahajan, R. Aalinkeel, D.E. Sykes, J.L. Reynolds et al. // J. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 28(5). – P. 528-541.

118. Bai, L. HIV-1 Tat protein alter the tight junction integrity and function of retinal pigment epithelium: an in vitro study / L. Bai, Z. Zhang, H. Zhang, et al. // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol.8 – e77.

119. Nazli, A. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation / A. Nazli, O. Chan, W.N. Dobson-Belaire et al. // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6(4). – e1000852.

120. Turner, J.R. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application / J.R. Turner // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 169(6). – P. 1901-1909.

121. Hirao, L.A. Early mucosal sensing of SIV infection by paneth cells induces IL-1β production and initiates gut epithelial disruption / L.A. Hirao, I. Grishina, O. Bourry et al. // PLoS Pathog. – 2014. – Vol. 10(8). – e1004311.

122. Mutlu, E.A. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects / E.A. Mutlu, A. Keshavarzian, J. Losurdo, G. Swanson et al. // PLoS Pathog. – 2014. –Vol. 10(2). – e1003829.

123. Lozupone, C.A. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection / C.A. Lozupone, M. Li, T.B. Campbell, S.C. Flores et al. // Cell Host Microbe. – 2013. – Vol. 14(3). – P. 329-339.

124. Nowak, P. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection / P. Nowak, M. Troseid, E. Avershina, B. Barqasho et al. // AIDS. – 2015. – Vol. 29(18). – P. 2409-2418.

125. Dillon, S.M. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia / S.M.

Dillon, E.J. Lee, C.V. Kotter, G.L. Austin, Z. Dong, D.K. Hecht et al. // Mucosal Immunol. – 2014. – Vol. 7(4). – P. 983-994.

126. Wu, G.D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann, K. Bittinger, Y.Y. Chen et al. // Science. – 2011. – Vol. 334. – P. 105–108.

127. Yatsunenko, T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary, I. Trehan, M.G. Dominguez-Bello et al. // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 222-227.

128. De Filippo, C. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo, D. Cavalieri, M. Di Paola, M. Ramazzotti et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2010. – Vol.107. P. 14691–14696.

129. Dinh, D.M. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection / D.M. Dinh, G.E. Volpe, C. Duffalo, S. Bhalchandra et al. // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 211(1). – P. 19-27.

130. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. Sci Transl Med 2013;5(193):193ra91.

131. Wang, Z. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease / Z. Wang, E. Klipfell, B.J. Bennett, R. Koeth et al. // Nature. – 2011. – Vol. 472(7341). – P. 57-63.

132. Haissman, J.M. Microbiota dependent marker TMAO is elevated in silent ischemia but is not associated with first-time myocardial infarction in HIV infection / J.M. Haissman, A. Knudsen, H. Hoel. et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2015. – Vol.71(2). – P.130-136.

133. Lozupone, C.A. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy / C.A. Lozupone, M.E. Rhodes, C.P. Neff, A.P. Fontenot et al. // Gut Microbes. – 2014. –Vol. 5(4). – P. 562-570.

134. Troseid, M. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by

2-year antiretroviral therapy / M. Troseid, P. Nowak, J. Nystom et al. // AIDS. – 2010. – Vol.2(11). – P. 1733-1737.

135. Paiardini, M. Mucosal immune disfunction in AIDS pathogenesis / M. Paiardini, I. Frank, I. Pandrea et al. // AIDS. – 2008. – Vol. 10. P. 36-46.

136. Lester, R.T. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers / R.T. Lester, X.D. Yao, T.B. Ball et al. // PLoS One. - 2009. – Vol. 4. – P. e5644.

137. Ragnarsdóttir, B. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection / B. Ragnarsdóttir, K.Jönsson, A. Urbano // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5(5): e10734.

138. Хасанова, Г.Р.Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции / Г.Р. Хасанова, О.И. Биккинина, В.А. Анохин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. – Т. 9(3). – С. 508-512.

139. Bandera A. Strategies to limit Immune-activation in HIV patient / A. Bandera, E. Colella, G. Rizzardini et al. // Expert Review of Antiinfective Therapy. – 2017. – V. 15(1). – P. 43-54.

140. Zicari, S. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART / S. Zicari, L. Sessa, N. Cotugno et al. // Viruses. 2019. – Vol. 11. – 3.

141. Wada, N.I. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation / N.I. Wada, L.P. Jacobson et al. // AIDS. – 2015. – Vol. 29 (4). – P. 463-471.

142. Lundgren, J.D. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection / J.D. Lundgren, A.G. Babiker, F. Gordin et al. // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373(9). – P. 795-807.

143. Li, S.X. Complexities of Gut microbiome dysbiosis in the context of HIV infection and antiretroviral therapy / A. Armstrong, C.P. Neff, M. Shaffer, C.A. Lozupone et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 99(6). P. – 600-611.

144. Aslangul, E. High-sensitivity C-reactive protein levels fall during statin therapy in HIV-infected patients receiving ritonavir-boosted protease inhibitors // E. Aslangul, S. Fellahi et al. / AIDS. –2011. – Vol. 25. – P. 1128-1131.

145. Baigent, C. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell et al. // Lancet. – 2009. – Vol. 373(9678). – P. 1849-1860.

146. Cahn, P. The immunomodulatory nutritional intervention NR100157 reduced CD4(+) T-cell decline and immune activation: a 1-year multicenter randomized controlled double-blind trial in HIV-infected persons not receiving antiretroviral therapy (The BITE study) / P. Cahn, K. Ruxrungtham et al. // CID. – 2013. – Vol. 57. – P.139-146.

147. d'Ettorre, G. Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical Trial / G. d'Ettorre, G. Ceccarelli et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(9). – e0137200.

148. Villar-García, J. Effect of probiotics (Saccharomyces boulardii) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / J. Villar-García, J.J. Hernández, R. Güerri-Fernández et al. // Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2015 – Vol. 68. – P. 256-263.

149. Stiksrud, B. Reduced levels of D-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART / Stiksrud B, Nowak P, Nwosu FC, et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. –2015. – Vol. 70. – P. 329-337.

150. Соловьева, О.И. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки / О.И. Соловьева, В.И. Симаненков, А.Н. Суворов, Е.И. Ермоленко, И.А. Шумихина, Д.А. Свиридо // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 143(7). – С. 115-120.

151. Яковенко, Н.А. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивноязвенных поражений желудочно-кишечного тракта / Э.П. Яковенко, Н.А.

Агафонова, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко и соавт. // Терапевтический архивю. – 2016. – Т. 4. – С. 88-92.

152. Mizoguchi, H. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats / H. Mizoguchi, Y. Ogawa, K. Kanatsu et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. –2001. – Vol. 16(10). – P. 1112-1119.

153. Hensley-McBain, T. Effects of Fecal Microbial Transplantation on Microbiome and Immunity in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Macaques / T. Hensley-McBain, A.S. Zevin et al. // J. Virol. – 2016. – Vol. 90(10). – P. 4981-4989.

154. Bandera, A. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention / A. Bandera, I. De Benedetto, G. Bozzi, A. Gori // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2018. – Vol. 13(1). – P.73-80.

155. Webel, A.R. Alcohol and dietary factors associate with gut integrity and inflammation in HIV-infected adults / A.R. Webel, A. Sattar, N.T. Funderburg et al. // HIV Med. –2017. – Vol. 18(6) – P. 402-411.

156. Monnig, M. HIV Infection, HCV Co-Infection, and Alcohol Use: Associations with Microbial Translocation and Immune Activation / M. Monnig, R. Cohen, B. Ramratnam et al. // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2019. – Vol. 43(6). – P. 1126-1134.

157. Hauser, K.F. Opiate drug use and the pathophysiology of neuroAIDS / K.F. Hauser, S. Fitting, S.M. Dever, E.M. Podhaizer, P.E. Knapp // Curr. HIV Res. – 2012. – Vol. 10(5). – P. 435-452.

158. Hidalgo, M. Drugs of Abuse in HIV infection and neurotoxicity / M. Hidalgo, V.S. Atluri, M. Nair // Front. Microbiol. – 2015. – Vol. 6. – 217.

159. Jaureguiberry-Bravo, M. Opioids and opioid maintenance therapies: their impact on monocyte-mediated HIV neuropathogenesis / M. Jaureguiberry-Bravo, R. Wilson, L. Carvallo, J.W. Berman // Curr. HIV Res. – 2016. –14(5). – P. 417-430.

160. McLane, V.D. Morphine-potentiated cognitive deficits correlate to suppressed hippocampal iNOS RNA expression and an absent type 1 interferon response in LP-BM5 murine AIDS / V.D. McLane, S. Kumar, R. Leeming, S. Rau, C.L. Willis, L. Cao // J. Neuroimmunol. – 2018. – Vol. 319. – P. 117-129.

161. Byrd, D. Impact of opiate addiction on neuroinflammation in HIV / D. Byrd, J. Murray, G. Safdieh, S. Morgello // J. Neurovirol. – 2012. – Vol. 18(5). – P. 364-373.

162. Ancuta, P. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients / P. Ancuta, A. Kamat, K. Kunstman et al. // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – e2516.

163. Greeneltch, K.M. The opioid antagonist naltrexone blocks acute endotoxic shock by inhibiting tumor necrosis factor-alpha production / K.M. Greeneltch, C.C. Haudenschild, A.D. Keegan, Y. Shi // Brain. Behav. Immun. – 2004. – Vol. 18. – P. 476-484.

164. Ocasio, F.M. Chronic morphine accelerates the progression of lipopolysaccharide-induced sepsis to septic shock / F.M. Ocasio, Y. Jiang, S.D. House, S.L. Chang // J. Neuroimmunol. – 2004. – Vol.149. – P. 90-100.

165. Roy, S. Morphine synergizes with lipopolysaccharide in a chronic endotoxemia model / S. Roy, R.G. Charboneau, R.A. Barke // J. Neuroimmunol. – 1999. – Vol. 95. – P. 107-114.

166. Waldhoer, M. Opioid receptors / M. Waldhoer, S.E. Bartlett, J.L. Whistler // Annu. Rev. Biochem. – 2004. – Vol. 73. – P. 953–990.

167. McCarthy, L. Expression of functional mu-opioid receptors during T cell development / L. McCarthy, I. Szabo, J.F. Nitsche, J.E. Pintar, T.J. Rogers // J. Neuroimmunol. – 2001. – Vol. 114. – P. 173-180.

168. Philippe, D. Anti-inflammatory properties of the μ opioid receptor support its use in the treatment of colon inflammation / D. Philippe, L. Dubuquoy, H. Groux et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1329-1338.

169. Le Bastard, Q. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications / Q. Le Bastard, G.A. Al-Ghalith, M. Grégoire, G. Chapelet, F. Javaudin et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2018. – Vol. 47(3). –P. 332-345.

170. Farmer, A.D. Narcotic bowel syndrome / A.D. Farmer, J. Gallagher, C. Bruckner-Holt et al. // The Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2017. –Vol. 2(5). – P. 361-368.

171. Poulsen J.L. The Impact of Opioid Treatment on Regional Gastrointestinal Transit / J.L. Poulsen, M. Nilsson, C. Brock, T.H. Sandberg et al. // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2016. – Vol. 22(2). – P. 282-291.

172. Grunkemeier, D.M.S. The Narcotic Bowel Syndrome: Clinical Features, Pathophysiology and Management / D.M.S. Grunkemeier, J.E. Cassara, C.B. Dalton et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5(10). – P. 1126-1122.

173. Porreca, F. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options / F. Porreca, M.H. Ossipov // Pain Med. – 2009. – Vol. 10. – P. 654-662.

174. Miaskowski, C. A review of the incidence, causes, consequences, and management of gastrointestinal effects associated with postoperative opioid administration / C.A. Miaskowski // J. PeriAnesthesia Nurs. – 2009. – Vol. 24(22). – P. 22-28.

175. Clayton, F. Enteric microtubule depolymerization in HIV infection: a possible cause of HIV-associated enteropathy / F. Clayton, S. Kapetanovic, D.P. Kotler // AIDS. – 2001. – Vol. 15(1). – P. 123-124.

176. Cornwell, W.D. Effect of chronic morphine administration on circulating T cell population dynamics in rhesus macaques / W.D. Cornwell, M.G. Lewis, X. Fan et al. // J. Neuroimmunol. –2013. – Vol. 265(1-2). – P. 43-50.

177. Piguet, V. Dangerous liaisons at the virological synapse / V. Piguet, Q. Sattentau // JCI. – 2004. – Vol. 114. – P. 605–610.

178. Arthos, J. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin alpha4beta7, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells / J. Arthos, C. Cicala, E. Martinelli et al. // Nat. Immunol. – 2008. – Vol. 9(3). – P. 301-309.

179. Яковлев, М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М.Ю. Яковлев // Казанский медицнский журнал. – 1988. – N5. – С. 353-358.

180. Giannelli, V. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis / V. Giannelli, V.D. Gregorio, V. Iebba et al // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(45). – P.16795-16810.

181. French, A.L. Microbial Translocation and Liver Disease Progression in Women Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus / A.L. French, C.T. Evans, D.M. Agniel et al. // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208(4). – P. 679-689.

182. Ненастьева, А.Ю. Психометрические шкалы в современной клинической наркологии / А.Ю Ненастьева // Клинические аспекты наркологии. – 2018. – Т.7(167). – С. 46-71.

183. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide In: Services DoHaH, editor. NIH Publication 2005. Revised June 2019. – 19-AA-3769.
https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/guide.pdf

184. Осипов, Г.А. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально- биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами / Г.А. Осипов, А.И. Парфенов, Н.В. Верховцева, И.Н. Ручкина и соавт. // Эксп. Клин. Гастроэнтерология. – 2003. – N4. – С. 59-67.

185. Osipov, G.A. Comporative gas chromatography-mass spectrometry study of the composition of microbial chemical marcers in feces / G.A. Osipov, N.B. Boyko, N.F. Fedosova et al. // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2009. – N21. – P. 159-171.

186. Osipov, G.A. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers / G.A. Osipov, N.V. Verkhovtseva // Beneficial Microbes. – 2011. – Vol. 2(1). – P. 63-78.

187. Патент РФ № 2086642. C12N 1/00, 1/20, C12Q 1 /4. Приоритет от 24 дек.1993г. Осипов Г.А. Способ определения родового (видового) состава ассоциации микроорганизмов.

188. Chou, R. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review / R. Chou, N. Wasson // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 158. – P. 807-820.

189. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69(2). – P. 461-511.

190. Housby, J.N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the expression of cytokines and induce HSP70 in human monocytes / J.N. Housby, C.M. Cahill, B. Chu, R. Prevelige et al. // Cytokine. – 1999 – Vol. 11(5). – P. 347-358.

191. Inaoka, M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs selectively inhibit cytokine production by NK cells and γδ T cells / M. Inaoka, M. Kimishima, R. Takahashi, T. Shiohara // Experimental Dermatology. – 2006. – Vol. 15(2). – P. 981-990.

192. Neema, N. Comparative evaluation of microbial translocation products (LPS, sCD14, IgMEndocab) in HIV-1 infected Indian Individuals / N. Neema, S. Ravinder et al. // Microb. Pathog. – 2017. – Vol. 111. – P.331-337.

193. Breen, E. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production / E. Breen, A. Rezai // J. Immunol. – 1990. – Vol. 144. – P. 480-484.

194. Neuhaus, J. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection / J. Neuhaus, D.R. Jacobs, J.V. Baker et al. // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 201(12). – P. 1788-1795.

195. Borges, A.H. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals / A.H. Borges, J.L. O'Connor, A.N. Phillips et al. // PLoS One. 2014. –Vol. 9(3). – e90978.

196. Calmy, A. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial / A. Calmy, A. Gayet-Ageron, F. Montecucco et al. // AIDS. – 2009. – Vol. 23(8). – P. 929-939.

197. Пантелеева, О. В. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016 г. / О.В. Пантелеева, Н.А. Бембеева, Т.М. Волкова и соавт. // Санкт-Петербургский Центр СПИД Информационный бюллетень. – 2016. – С. 8.

198. Хасанова, Г.Р. Значение уровня растворимого рецептора CD14 для прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции / Г.Р. Хасанова, В.А. Анохин, Ф.И. Нагимова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 2(78). – С. 110-114.

199. Захарова, Ю.В. Бактериальный микробиом кишечника ВИЧ-инфицированных людей / Ю.В.Захарова // Журн. микробиол. – 2018. – N2. – С. 102-109.

200. Klase, Z. Dysbiotic bacteria translocate in progressive SIV infection / Z. Klase, A. Ortiz, C. Deleage et al. // Mucosal Immunol. – 2015. – Vol. 8(5). – P. 1009-1020.

201. Santos, M. Infection by Nocardia in solid organ transplantation: Thirty years of experience / M. Santos, A. Gil-Brusola, P. Morales // Transplant. Proc. – 2011. – Vol. 43. – P. 2141-2144.

202. Santos, J. Nocardiosis in patients with HIV infection / J. Santos, R. Palacios, A. Rivero et al. // Rev. Clin. Esp. – 2002. – Vol. 202(7). – P. 375-378.

203. Biscione, F. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection / F. Biscione, D. Cecchini, J. Ambrosioni et al. // J. Enferm. Infecc. Microbiol Clin. – 2005. – Vol. 23(7). – P. 419-423.

204 . Lucas, S.B. Nocardiosis in HIV-positive patients: an autopsy study in West Africa / S.B. Lucas, A. Hounnou, C. Peacock et al. // Tuber. Lung Dis. – 1994. – Vol. 75(4). – P. 301-307.

205. Liu, G. HIV infection affects Streptococcus mutans levels, but not genotypes / G. Liu, D. Saxena, Z. Chen et al. // J. Dent. Res. – 2012. – Vol. 91(9). – P. 834-840.

206. Энукидзе, Г.Г. Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия / Г.Г. Энукидзе, И.А. Аниховская, А.А. Марачев, М.Ю. Яковлев. – М.: Новые лечебно-диагностические технологии, 2007. – 80 с.

207. Барыльник, Ю.Б. Микробиом кишечника человека и психическое здоровье / Ю.Б. Барыльник, А.А. Шульдяков, Н.В. Филиппова, К.Х. Рамазанова // Российский психиатрический журнал. – 2015. – N 3. – С. 30-41.

208. Бондаренко В.М. Патогенетические механизмы и принципы терапии заболеваний, связанных с нарушением взаимосвязей кишечно-мозговой оси / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – N4. – С. 1-15.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(рекомендуемое)

Расчётные концентрации бактериальных клеток, метаболиты которых определены в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии

Микроорганизм, клеток * 10^5/мл	Норма	Образцы плазмы участников									
		№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Кокки, бациллы	-										
Enterococcus spp.	29	**103**	**60**	**70**	48	**72**	**88**	**138**	50	**114**	**81**
Streptococcus spp.	25	0	**2951**	**54**	0	0	0	0	**709**	0	34
Streptococcus mutans	23	**279**	**179**	**204**	**239**	**166**	**197**	**186**	**64**	**389**	**233**
Staphylococcus aureus	12	**200**	**152**	**313**	**185**	**82**	**90**	**76**	**155**	**175**	**153**
Staphylococcus epidermidis	0	**51**	0	**7**	**12**	**8**	**19**	**32**	0	0	**28**
Анаэробы	-										
Bacteroides hypermegas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacteroides fragilis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bifidobacterium spp.	507	519	649	362	427	154	817	791	552	436	903
Blautia coccoides	0	0	0	**4**	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium spp. (группа C. tetani)	25	**361**	**242**	**320**	**62**	**95**	**218**	**127**	**374**	**716**	**253**
Clostridium difficile	39	37	58	**82**	34	19	21	3	50	37	47
Cl. hystolyticum/ Str. pneumonia	0	**105**	**16**	**25**	0	0	**13**	**16**	0	0	**14**
Clostridium perfringens	1	**56**	**38**	**20**	**12**	**10**	**10**	**29**	**18**	**39**	**19**
Clostridium propionicum	29	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0

Clostridium ramosum	200	**3103**	**1534**	**2544**	**3502**	**1100**	**869**	**1440**	**1394**	**843**	**1844**
Eubacterium spp.	691	1226	**1398**	1256	1124	650	**1503**	**1589**	713	**1888**	**1741**
Eggerthella lenta	7	**68**	**39**	**36**	12	14	**26**	**61**	**41**	**25**	**27**
Fusobacterium spp./Haemophilus spp.	0	**13**	**5**	**2**	0	0	**2**	**8**	1	0	**3**
Lactobacillus spp.	661	**7231**	**3197**	**4509**	**3187**	**2896**	**2674**	**3272**	**1635**	**3308**	**3583**
Peptostreptococcus anaerobius 18623	0	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0
Peptostreptococcus anaerobius 17642	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prevotella spp.	4	**68**	**48**	**12**	**21**	**26**	**24**	**101**	**15**	**35**	**29**
Propionibacterium spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Propionibacterium acnes	4	0	0	**21**	0	0	0	0	**13**	0	0
Propionibacterium freudenreichii	448	338	363	344	198	152	249	188	334	311	412
Propionibacterium jensenii	4	0	**16**	3	0	0	8	0	8	0	1
Ruminicoccus spp.	64	**1269**	**563**	**774**	**211**	**182**	**163**	**328**	**248**	**230**	**460**
Актинобактерии	-										
Actinomyces spp.	8	0	6	4	**39**	4	1	0	0	0	1
Actinomyces viscosus	119	**578**	**349**	**536**	**652**	**302**	**429**	**301**	190	**642**	**466**
Corynebacterium spp.	61	0	9	0	0	0	0	0	6	0	13
Nocardia spp.	26	**1170**	**272**	**583**	**95**	**55**	**135**	**283**	**326**	**246**	**314**
Nocardia asteroides	27	**123**	44	42	27	**200**	**118**	**61**	**109**	**75**	38
Mycobacterium spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudonocardia spp.	7	0	3	0	0	0	1	0	4	1	1
Rhodococcus spp.	42	66	69	67	**142**	37	47	63	22	74	55
Streptomyces spp.	6	**22**	**38**	**66**	**20**	**29**	**32**	7	**69**	**24**	**39**

Streptomyces farmamarensis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Энтеробактерии	-										
Enterobacteriaceae spp. (E.coli и др.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Helicobacter pylori	1	**45**	**26**	0	0	0	0	**41**	2	0	**11**
Campylobacter mucosalis	10	0	**42**	**50**	0	0	0	0	0	0	0
Грамотрицательные палочки	-										
Alcaligenes spp.	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kingella spp.	23	**97**	**79**	37	16	0	16	31	32	28	25
Flavobacterium spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moraxella spp./Acinetobacter spp.	0	**23**	**14**	**9**	0	0	**7**	**17**	0	0	**3**
Porphyromonas spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

***Жирным шрифтом** выделены значимые превышения концентрации бактериальных метаболитов (в 2 и более раза)

** Серым цветом выделены микроорганизмы, значимые повышения концентрации метаболитов которых наблюдались во всех исследованных образцах.